

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年6月14日 (14.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/42244 A1

(51) 国際特許分類: C07D 471/04, A61K  
31/4375, 31/444, A61P 11/06, 43/00, 11/00, 1/02, 1/04,  
1/16, 3/04, 9/02, 9/04, 9/10, 13/02, 13/10, 13/12, 15/10,  
17/00, 17/02, 17/04, 19/02, 21/00, 21/04, 25/04, 25/16,  
25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 27/02, 27/14, 27/16, 29/00,  
31/04, 31/12, 31/18, 35/00, 35/02, 37/06, 37/08

能勢 卓 (NOSE, Takashi) [JP/JP]; 〒205-8501 東京都  
羽村市栄町3丁目4番地3 グレランリサーチセンター  
内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08671

(22) 国際出願日: 2000年12月7日 (07.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(74) 代理人: 弁理士 水野昭宜 (MIZUNO, Akinobu); 〒  
150-0044 東京都渋谷区円山町22番12 ライオンズマ  
ンション渋谷道玄坂303 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,  
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願平11/349130 1999年12月8日 (08.12.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): グレラン  
製薬株式会社 (GRELAN PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒205-8501 東京都羽村市栄町3丁目4番  
地3 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青塚知士 (AOT-  
SUKA, Tomoji) [JP/JP]. 熊沢健太郎 (KUMAZAWA,  
Kentarou) [JP/JP]. 我妻永利 (WAGATSUMA, Na-  
gatoshi) [JP/JP]. 石谷幸喜 (ISHITANI, Kouki) [JP/JP].

添付公開書類:

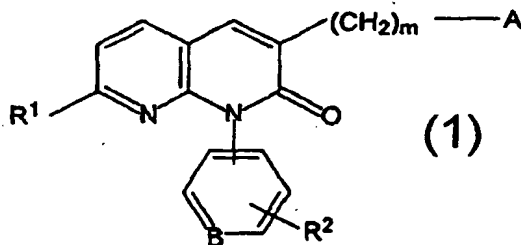
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

BEST AVAILABLE COPY

(54) Title: NOVEL 1,8-NAPHTHYRIDIN-2(1H)-ONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規な1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン誘導体



residue of a carboxylic acid or a derivative thereof, amino, or a group bearing an amino nitrogen atom; and m is an integer of 1 to 8.

(57) Abstract: Development of selective PDE IV inhibitors  
excellent in antiasthmatic activity, safety, and so on. Com-  
pounds of general formula (1) or pharmaceutically acceptable  
salts thereof exhibit a selective PDE IV inhibiting effect and are  
useful as drugs, particularly antiasthmatic agent; wherein A is  
an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl group or  
a fused ring thereof with benzene; B is carbon or nitrogen; R<sup>1</sup> is  
hydrogen, lower alkyl, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy,  
a residue of a carboxylic acid or a derivative thereof, amino,  
or a group bearing an amino nitrogen atom; R<sup>2</sup> is hydrogen,  
halogeno, cyano, nitro, lower alkylthio, lower alkylsulfinyl,  
lower alkylsulfonyl, trifluoromethyl, hydroxyl, lower alkoxy, a

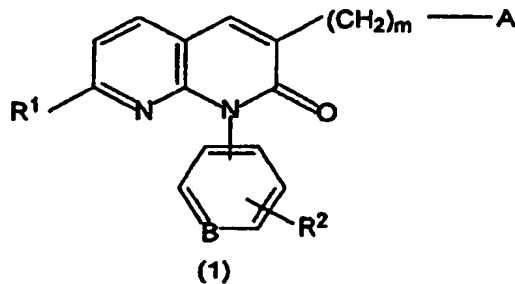
[続葉有]

WO 01/42244 A1



(57) 要約:

抗喘息効果などに優れ安全性の高い選択的PDE IV阻害剤の開発。一般式(1)



(式中、A は未置換又は置換されていてもよい5～6員のヘテロアリアル基もしくはそのベンゼン環との縮合環であり、B は炭素原子または窒素原子であり、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボン酸又はその誘導体の残基、アミノ基またはアミノ窒素含有基であり、R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボン酸又はその誘導体の残基、アミノ基またはアミノ窒素含有基であり、m は1～8の整数である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩は、選択的なPDE IV阻害作用を有し、医薬、特に抗喘息剤などとして有用である。

## 明 細 書

## 新規な 1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン誘導体

技術分野

本発明は、選択的なホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase; 以下、PDE と  
もいう) IV阻害作用を有する新規な 1,8-ナフチリジン-2 (1H)-オン誘導体ま  
たはその医薬的に許容される塩およびそれを有効成分として含有する医薬組成物  
に関する。また、本発明は該誘導体またはその塩を含有している、PDE IV活性が  
関与する疾患の予防及び／又は治療剤、例えば抗喘息剤に関する。

背景技術

PDE は、細胞内サイクリックAMP (cAMP)および同サイクリックGMP (cGMP)を加  
水分解する酵素であり、生体内の各組織、器官に広く分布している。これまでの  
ところ、PDE にはその特性の違いによりタイプ I~VII の7種類のアイソザイム  
が知られており、この中で、PDE IVは、気道平滑筋細胞および好中球・好酸球・  
リンパ球等の炎症細胞に多く存在し、cAMPを選択的に分解する酵素であることが  
知られている。これに加え、気道平滑筋細胞におけるcAMP上昇は、同平滑筋を弛  
緩させ、一方、炎症細胞におけるcAMPの上昇は、好酸球からの細胞障害性蛋白質  
の遊離を抑制するなど、炎症細胞の活性化を抑制することが知られている。

したがって、気道平滑筋細胞および炎症細胞に多く存在するPDE IVを同アイソ  
ザイムに選択的な阻害剤で阻害すれば、これらの細胞でcAMPの上昇がもたらされ  
、その結果、気道平滑筋弛緩による気管支拡張作用および炎症細胞活性化の抑制  
による抗炎症作用の発現が期待され、このような選択的なPDE IV阻害剤は優れた  
抗喘息剤となることが期待される。

これまで、PDE IVの阻害剤としては、キサンチン誘導体のテオフィリンおよび  
カテコール誘導体のロリプラムなどが知られている。テオフィリンはそのアイソ

ザイム非選択性により様々な組織におけるPDE を阻害し、目的とする気管支拡張作用のほかに、心臓、中枢等へ余分な作用を引き起こしている。また、ロリプラムは、PDE IVに対する選択性は見られるものの、その吸収特性により中枢に移行しやすく、嘔吐作用など中枢性の副作用を引き起こすという欠点を有している。

このような状況から、気管支平滑筋および炎症細胞以外の他の組織・器官における好ましくない副作用を最小限に抑え、抗喘息効果に優れた薬剤を開発することを課題として、PDE IVに対する選択性を高めた阻害剤の開発が行われている。

例えば、このような阻害剤を目標として、ジアゼピノインドール類（特表平10-507447 号）、トリ置換フェニル誘導体（特表平10-504530 号、同10-503174 号、同10-503173 号等）、ナフタレン誘導体（特開平10-226647 号）等、種々の化合物が提案されている。このほか、抗喘息剤としてのみならず、より広範囲にわたる疾患の予防・治療剤の開発を目標として、国際公開第94/12499号、特開平7-10875 号、国際公開第96/6843 号および特開平11-106385 号等にはPDE IV阻害作用を示すナフチリジン骨格を有する化合物が提案されている。さらに、特開昭63-159382 号には、PDE IV阻害活性については全く言及されていないが、アレルギー、炎症等の治療に有用とされる3位にアルキル基、シクロアルキル基、フェニルまたはフェニルアルキル基等を有する1-置換ナフチリジン誘導体が開示されている。

しかし、これらの化合物群も上記課題を解決する上で未だ十分なものとは言えず、より選択性の高いPDE IV阻害作用を示し、有効性と安全性に優れた抗喘息剤の出現が望まれている。例えば、過去10年以上にわたり、多数の製薬会社は、喘息治療に対し、PDE IVの阻害に焦点を合わせており、PDE IVアイソザイムの生物学及び既報告の阻害剤の構造活性相関について、文献上レビューがなされている。そうした中、典型的な作用物質であるロリプラムのような選択的PDE IV阻害剤の臨床上的有用性は、一般に、その臨床応用を制限する吐き気及び嘔吐により妨害されていることが指摘されている（J. Med. Chem., 41: 2268-2277 (1998)）。

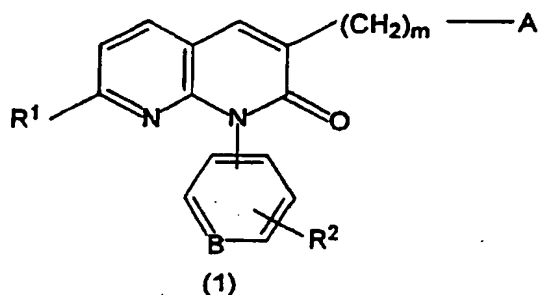
### 発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために種々の化合物について検討した結果、新規な 1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン誘導体が、選択的なPDE IV阻害作用を示すことを見出し、さらに検討の結果、本発明化合物が薬理効果および安全性の面で従来のPDE IV阻害剤よりも優れている事実を見出し、本発明を完成した。

本発明は、以下に示すように、1, 8-ナフチリジン-2 (1H)-オン誘導体の 3 位に 1～8 個のメチレン鎖を介して、ヘテロアリアル基もしくはそのベンゼン環との縮合環を有する化合物に関するものであり、さらには有効量の該化合物を含有している医薬組成物に関する。なお、本発明化合物は、特開昭63-159382 号に開示の 1-置換ナフチリジン誘導体とは、3 位に 1～8 個のメチレン鎖を介して、ヘテロアリアル基もしくはそのベンゼン環との縮合環を有するナフチリジン誘導体である点で構造上明らかに相違し、後述するように特開昭63-159382 号に開示の化合物よりも優れたPDE IV阻害活性を有する点で、顕著に相違するものである。

本発明により、以下が提供される。

#### 1) 一般式 (1)



(式中、A は未置換又は置換されていてもよい5～6員のヘテロアリアル基もしくはそのベンゼン環との縮合環であり、B は炭素原子または窒素原子であり、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、

カルボン酸又はその誘導体の残基、アミノ基またはアミノ窒素含有基であり、 $R^2$  は水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボン酸又はその誘導体の残基、アミノ基またはアミノ窒素含有基であり、 $m$  は1～8の整数である）で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

2)  $A$  が5～6員のヘテロアリール基で、 $B$  が炭素原子である上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

3)  $A$  がピリジル基、1-オキシピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である上記2)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

4)  $A$  がピリジル基または1-オキシピリジル基で、 $m$  が1～5である上記2)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

5)  $A$  が5～6員のヘテロアリール基で、 $B$  が窒素原子である上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

6)  $A$  がピリジル基、1-オキシピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である上記5)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

7)  $A$  が5～6員のヘテロアリール基とベンゼン環との縮合環で、 $B$  が炭素原子である上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

8)  $A$  がベンゾチアゾリル基である上記7)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

9)  $A$  が5～6員のヘテロアリール基とベンゼン環との縮合環で、 $B$  が窒素原子である上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

10)  $A$  がベンゾチアゾリル基である上記9)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

11)  $R^1$  が水素または低級アルキル基である上記1)～10)のいずれかーに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

12)  $R^2$  が水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基である上記1)～11)のいずれかーに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

13) 1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン

14) 1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン

15) 1 - (3 - メチルチオフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン

16) 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 - [3 - (ピリジン - 4 - イル) プロピル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン

17) 上記 1) ~ 16) のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

18) 上記 1) ~ 16) のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼ IV 阻害剤。

19) 上記 1) ~ 16) のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する抗喘息剤。

20) 上記 1) ~ 16) のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、ホスホジエステラーゼ IV 活性が関与する疾患を予防及び／又は治療する薬剤。

21) 上記 1) ~ 16) のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、(1) 気管支喘息 (慢性気管支喘息、アトピー性喘息を含む)、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸促進症候群 (ARDS) 等の、呼吸器疾患；(2) アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎 (重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎)、肝炎、癥こん組織形成、腎炎 (増殖性腎炎を含む)、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等の、炎症性疾患；(3) 変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等の、全身あるいは局所の関節疾患；(4) 再還流障害、対宿主性移植片反応等の、臓器移植等に伴う炎症；(5) 尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害

、頻尿、尿閉等の、排尿に関与する疾患；(6) 腫瘍壊死因子(TNF) (TNF- $\alpha$  など) 及び他のサイトカイン(IL-1, IL-4, IL-6 等) の関与する疾患(乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染(細菌及びウイルス)、循環不全(心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中)等)；(7)悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患(角化症及び種々の型の皮膚炎)、結合織疾患等の、増殖性疾患；(8) アルツハイマー型病及びパーキンソン氏病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶及び認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髄性神経炎、筋ジストロフィー等の、神経機能異常に関連する疾患；(9) 躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等の、精神機能異常に伴う疾患；(10)心拍動停止、脊髄損傷、間欠性跛行、虚血性疾患(狭心症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等)等の、神経若しくは細胞の保護を必要とする疾患；(11)糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、アミロイドーシス、膵炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等の、糖尿病をはじめとする内分泌疾患；(12)全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巣炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等の、自己免疫疾患；(13)高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等の、循環器疾患；(14)血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等の、血管・血液系の疾患；(15)接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture 症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等の免疫アレルギー反応が関与する疾患；及び(16)その他疾患(緑内障、痙攣性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患(打撲、頭痛等)、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満等)から成る群から選ばれた疾患を予防及び／又は治療する薬剤。

22) (1) 慢性気管支喘息やアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患及び急性呼吸促迫症候群(ARDS)から成る群から選ばれた呼吸器疾患又は(2) アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群(AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病



、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、瘢痕組織形成、増殖性腎炎を含む腎炎、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷から成る群から選ばれた炎症性疾患の予防又は治療剤である上記20) 又は21) 記載の薬剤。

23) 経口剤、注射剤及び吸入剤から成る群から選ばれたものである上記 18)～22) のいずれかに記載の薬剤。

24) 軟膏剤、貼付剤、外用液剤、点眼剤、点鼻剤及び坐剤から成る群から選ばれたものである上記 18)～22) のいずれかに記載の薬剤。

本発明のその他の目的、特徴、優秀性及びその有する観点は、以下の記載より当業者にとっては明白であろう。しかしながら、以下の記載及び具体的な実施例等の記載を含めた本件明細書の記載は本発明の好ましい態様を示すものであり、説明のためにのみ示されているものであることを理解されたい。本明細書に開示した本発明の意図及び範囲内で、種々の変化及び／又は改変（あるいは修飾）をなすことは、以下の記載及び本明細書のその他の部分からの知識により、当業者には容易に明らかであろう。本明細書で引用されている全ての特許文献及び参考文献は、説明の目的で引用されているもので、それらは本明細書の一部としてその内容は本明細書の開示に含めて解釈されるべきものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明は、有利な生物活性を有する、1,8-ナフチリジン-2 (1H)-オン骨格の3位に1～8個のメチレン鎖を介して、未置換又は置換されていてもよい5～6員のヘテロアリアル基もしくはそのヘテロアリアル核を含有する縮合環、例えばそのヘテロアリアル核のベンゼン環との縮合環を持つ化合物及びその塩を提供し、さらに該化合物又はその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物を提供する。該化合物又はその塩は、その選択的なPDE IV阻害活性を利用でき、したがって、本発明は、PDE IV活性が関与する疾患の予防及び／又は治療剤を提供する。なお、1,8-ナフチリジン-2 (1H)-オン骨格は、本件以前に公知の骨格(1,8-ナフチリジン-2 (1H)-オンの3位以外の位置に置換されることが知られている全ての置換基をそこに有していてもよいもの)であれば制限されることなくそれを採用可能で

あることには留意されるべきである。

本発明のより具体的な実施形態は以下のとおりである。

上記一般式(1)で表される化合物の定義について、次に詳細に説明する。

「5～6員のヘテロアリアル基もしくはそのベンゼン環との縮合環」とは、窒素原子、イオウ原子または酸素原子を1～2個含有する5～6員のヘテロアリアル基もしくはそのベンゼン環との縮合環で、具体的には、ピロリル基、ピリジル基、1-オキシピリジル基、チエニル基、フリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、インドリル基、キノリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基およびベンゾオキサゾリル基等であり、これらの中でピリジル基、1-オキシピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基およびベンゾチアゾリル基が好ましく、特にピリジル基および1-オキシピリジル基が好ましい。また、ピリジル基としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基が挙げられる。該ヘテロアリアル基もしくはそのベンゼン環との縮合環は、未置換のものであってもよいし、あるいは1個以上の置換基で置換されているものであってもよい。該置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、シアノ基、アルコキシカルボニル基などのカルボン酸又はその誘導体残基、ジ低級アルキルアミノ基などのアミノ窒素含有残基である。

「低級アルキル基」とは、炭素原子数1～4個のアルキル基であり、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などである。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などである。

「低級アルキルチオ基」とは、炭素原子数1～4個のアルキルチオ基であり、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基などである。

「低級アルキルスルフィニル基」とは、炭素原子数1～4個のアルキルスルフィニル基であり、具体的にはメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基などである。

「低級アルキルスルホニル基」とは、炭素原子数1～4個のアルキルスルホニ

ル基であり、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基などである。

「低級アルコキシ基」とは、炭素原子数1～4個のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などである。

本発明における好ましい化合物は、上記一般式(1)で表される化合物であるが、より好ましい化合物としては、Aがピリジル基もしくは1-オキシピリジル基で、mが1～5である化合物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては以下の化合物が例示される。

1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-シアノフェニル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-3-イル)エチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-2-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [3 - (1-オキシピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-シアノフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-クロロフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-メチルチオフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-メチルスルフィニルフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (1-オキシピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

7-メチル-1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

7-メチル-1 - (3-メチルチオフェニル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [4 - (ピリジン-2-イル) ブチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [4 - (ピリジン-3-イル) ブチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [4 - (ピリジン-4-イル) ブチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [5 - (ピリジン-2-イル) ペンチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [5 - (ピリジン-3-イル) ペンチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [5 - (ピリジン-4-イル) ペンチル]

- 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [6- (ピリジン-4-イル) ヘキシル]  
—1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [7- (ピリジン-4-イル) ヘプチル]  
—1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [2- (2-チエニル) エチル] —1, 8-  
—ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [2- (3-チエニル) エチル] —1, 8-  
—ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [3- (2-フリル) プロピル] —1, 8-  
—ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [3- (3-フリル) プロピル] —1, 8-  
—ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [3- (チアゾール-2-イル) プロピル]  
] —1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [2- (ベンゾチアゾール-2-イル) エ  
チル] —1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [3- (ベンゾチアゾール-2-イル) プ  
ロピル] —1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (3-ニトロフェニル) -3- [4- (ベンゾチアゾール-2-イル) プ  
チル] —1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (ピリジン-2-イル) -3- [3- (ピリジン-4-イル) プロピル]  
—1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (ピリジン-3-イル) -3- [2- (ピリジン-4-イル) エチル] —  
1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (ピリジン-3-イル) -3- [3- (ピリジン-4-イル) プロピル]  
—1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン  
1- (ピリジン-3-イル) -3- [4- (ピリジン-4-イル) プチル] —  
1, 8-ナフチリジン-2 (1H) -オン

1 - (ピリジン-4-イル) - 3 - [3 - (ピリジン-4-イル) プロピル]  
- 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

1 - (ピリジン-3-イル) - 3 - [2 - (ベンゾチアゾール-2-イル) エ  
チル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

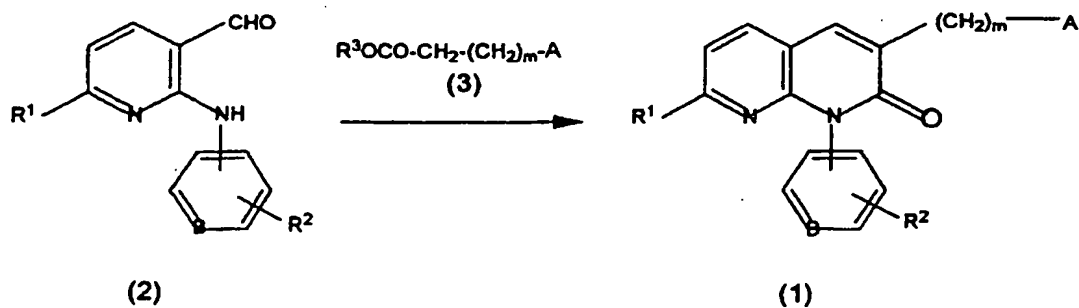
1 - (ピリジン-3-イル) - 3 - [2 - (ベンゾチアゾール-2-イル) プ  
ロピル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

明細書中、「本発明化合物」は、その塩のほか、その水和物及びその溶媒和物、さらには、化合物分子中に存在する官能基から誘導されたもののいかなるプロドラッグ体であってもよく、本発明化合物のプロドラッグ体は、生体内で、代謝により、例えば、加水分解、酸化、還元、トランスエステル化などにより、一般式(1)の化合物などに変換しうるものが含まれ、例えば、エステル、エーテル、アミド、アルコール、アミン誘導物をも包含する意味で使用されている。本発明化合物は、好ましくは、優れたIV型ホスホジエステラーゼ阻害活性を有するものである。

本発明化合物は、2つ以上の互変異性体として存在する場合もあるし、また1個ないし複数個の不斉炭素原子を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。本発明化合物は水和物、エタノール等の溶媒和物や結晶多形の物質として単離することができる。

本発明は、上記一般式(1)で表されるナフチリジン誘導体の医薬的に許容される塩も含んでおり、このような塩としては、医学上もしくは薬学上からみて使用可能な無毒性ないし低毒性の無機酸および有機酸の塩が挙げられ、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等が挙げられる。

本発明の化合物は、種々の方法で製造できるが、例えば一般式(1)の化合物は下記製造工程(I)ないしその変法に従って製造することができる。



## 製造工程 (I)

すなわち、一般式 (2) (式中、B、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記と同様) で表される化合物と、一般式 (3) (式中、R<sup>3</sup>は低級アルキル基であり、m およびA は前記と同様) で表される化合物を、塩基の存在下縮合反応に付すことにより、本発明の一般式 (1) (式中、A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびm は前記と同様) で表される化合物を製造することができる。ここで、一般式 (3) におけるR<sup>3</sup>の低級アルキル基は、前記の一般式 (1) における定義と同様に炭素数1~4のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等をいう。

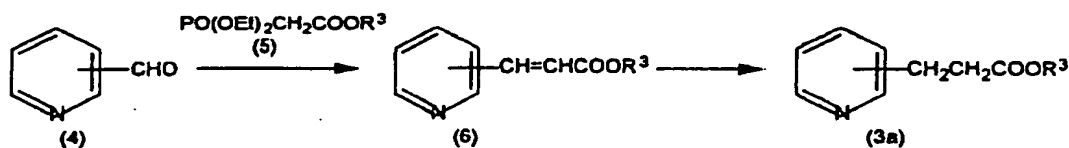
上記縮合反応において使用される塩基としては、アルカリ金属アミド、水素化アルカリ金属、アルキルリチウム、アリアルリチウム等が挙げられ、具体的には、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、ビストリメチルシリルアミドナトリウム、水素化カリウム、メチルリチウム、フェニルリチウム等が挙げられる。本反応は、溶媒の存在下もしくは非存在下に行うことができ、溶媒の存在下に反応を行う場合は、反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であり、好適なものとしては、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、塩化メチレン等が使用される。反応温度は、-80~100 °C程度であり、好ましくは-80°C~室温程度である。

上記製造工程 (I) において、一般式 (2) で表される化合物は、公知の方法 (特開昭62-158281 号および特開昭62-228076 号等) ないしその変法により製造可

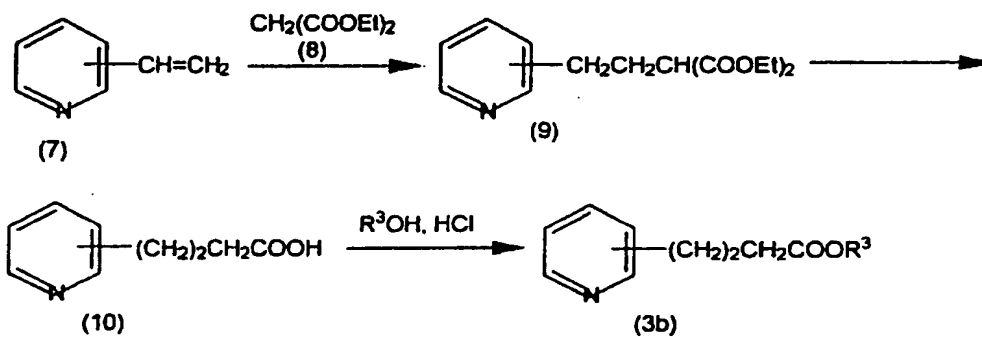
能である。

一方、上記製造工程 (I) において、一般式 (3) で表される化合物は、例えば、次のようにして製造することができる。

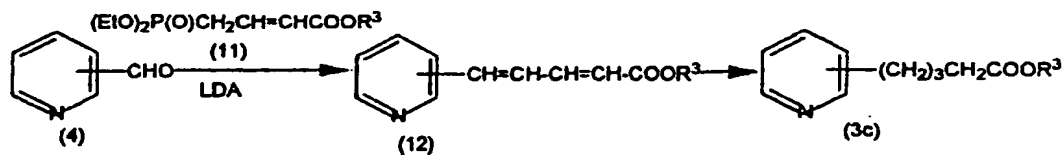
すなわち、一般式 (3) において A がピリジル基である化合物を例にとって説明すると、m が 1、2 および 3 の場合、それぞれ下記製造工程 (IIa)、(IIb) および (IIc) に従って製造することができる。



製造工程 (IIa)



製造工程 (IIb)



製造工程 (IIc)



以下、それぞれの製造工程について説明する。

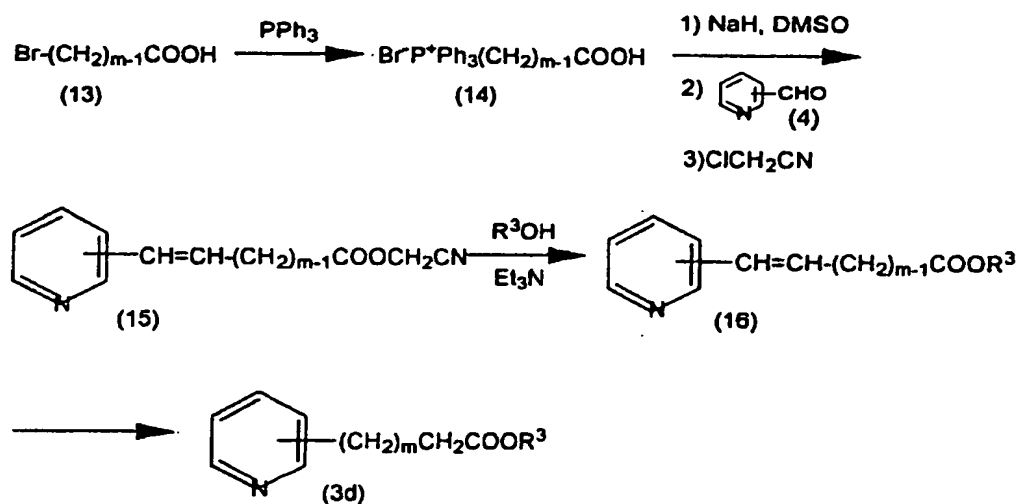
製造工程 (IIa) : ピリジンカルバルデヒド (4) と一般式 (5) で表されるジエチルホスホノ酢酸低級アルキルエステル (式中、 $R^1$  は前記と同様) を、塩基、例えば、水素化ナトリウムの存在下縮合させることにより、ピリジルアクリル酸エステル (6) が得られ、さらに化合物 (6) を還元することにより、一般式 (3) において A がピリジル基で  $m$  が 1 である化合物 (3a) を製造することができる。ここで、化合物 (6) の還元は、一般的には適当な触媒、例えば、炭素に担持させたパラジウム等のもとでの水素化により行うことができる。

製造工程 (IIb) : 適当な塩基、例えば、ナトリウムメトキシドもしくはナトリウムエトキシドの存在下、ビニルピリジン (7) にマロン酸エチル (8) を付加させて化合物 (9) を得、次いで、酸性条件下、例えば濃塩酸を用いて化合物 (9) を加水分解後脱炭酸し、得られたカルボン酸誘導体 (10) を、 $R^3OH$  で表される低級アルキルアルコール ( $R^3$  は前記と同様) と反応させてエステル化することにより、一般式 (3) において、A がピリジル基で  $m$  が 2 の化合物 (3b) を製造することができる。なお、上記化合物 (3b) は、上記製造工程 (IIb) とは全く異なる工程、すなわち、後述の合成例 7 に記載の工程に準じても製造することができる。

製造工程 (IIc) : ピリジンカルバルデヒド (4) と一般式 (11) で表される 4-ジエチルホスホノクロトン酸低級アルキルエステル (式中、 $R^1$  は前記と同様) を、塩基、例えば、LDA の存在下、縮合反応に付して化合物 (12) を得、さらに、化合物 (12) を還元、例えば、接触還元することにより、一般式 (3) において、A がピリジル基で  $m$  が 3 の化合物 (3c) を製造することができる。本反応における接触還元は、製造工程 (IIa) における還元反応と同様の方法を採用することができる。

また、一般式 (3) において、A がピリジル基で  $m$  が 4 ~ 8 の化合物 (3d) は、下記製造工程 (IIId) に従って製造することができる。なお、下記製造工程 (II

d)において、 $m$  は4～8の整数を表す。



#### 製造工程 (II d)

すなわち、ブロモアルキルカルボン酸 (13) とトリフェニルホスフィンより得られるホスホニウム塩 (14) を、水素化ナトリウムとジメチルスルホキシド (DMSO) から調製した塩基でホスホランとし、次いでピリジンカルバルデヒド (4) と反応後、クロロアセトニトリルと反応させてシアノメチルエステル誘導体 (15) を得、触媒量のトリエチルアミンの存在下、化合物 (15) を  $\text{R}^3\text{OH}$  で表される低級アルキルアルコール ( $\text{R}^3$  は前記と同様) を用いてエステル交換反応に付し、低級アルキルエステル誘導体 (16) とした後、還元することにより、一般式 (3) において、A がピリジル基で  $m$  が4～8の化合物 (3d) を製造することができる。なお、低級アルキルエステル誘導体 (16) の還元反応は、製造工程 (II a) における接触還元と同様の方法で行うことができる。

上記で述べた製造工程 (II a)～(II d) は、一般式 (3) においてA がピリジル基以外の5～6員のヘテロアリール基もしくはそのベンゼン環との縮合環の場合

も、同様にもしくは適宜モディフィケーションを加えて採用することができる。

なお、製造工程 (I) における一般式 (3) において、A がベンゾチアゾリル基の場合は、公知の方法 (特開平8-208631号等) に準じて製造することも可能である。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施しその塩として、単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、ラセミ化合物は一般的なラセミ分割法により〔たとえば、一般的な光学活性酸 (酒石酸等) とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は適当な光学活性な原料化合物を用いることにより製造することもできる。

本発明の化合物は、PDE IV阻害剤として有用で、PDE IV活性が関与する疾患の予防又は治療剤、特にPDE IV活性亢進が関与する疾患の予防又は治療剤として有用である。本発明の化合物は、具体的には、(1) 例えば、気管支喘息 (慢性気管支喘息、アトピー性喘息を含む)、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) 等の、呼吸器疾患；(2) 例えば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎 (重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎)、肝炎、癥こん組織形成、腎炎 (増殖性腎炎を含む)、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等の、炎症性疾患；(3) 例えば、変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等の、全身あるいは局所の関節疾患；(4) 例えば、再還流障害、対宿主性移植片反応等の、臓器移植等に伴う炎症；(5) 例えば、尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等の

、排尿に関与する疾患；(6) 腫瘍壊死因子(TNF) (例えば、TNF- $\alpha$ など) 及び他のサイトカイン(IL-1, IL-4, IL-6 等) の関与する疾患 (例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染(細菌及びウイルス)、循環不全(心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中)等)；(7) 例えば、悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患(角化症及び種々の型の皮膚炎)、結合組織疾患等の、増殖性疾患；(8) 例えば、アルツハイマー型病及びパーキンソン氏病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶及び認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髄性神経炎、筋ジストロフィー等の、神経機能異常に関連する疾患；(9) 例えば、躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等の、精神機能異常に伴う疾患；(10) 例えば、心拍動停止、脊髄損傷、間欠性跛行、虚血性疾患 (例えば、狭心症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等) 等の、神経若しくは細胞の保護を必要とする疾患；(11) 例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、アミロイドーシス、膵炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等の、糖尿病をはじめとする内分泌疾患；(12) 例えば、全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巣炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等の、自己免疫疾患；(13) 例えば、高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等の、循環器疾患；(14) 例えば、血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等の、血管・血液系の疾患；(15) 例えば、接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture 症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等の免疫アレルギー反応が関与する疾患；(16) その他疾患 (緑内障、痙性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患 (例えば、打撲、頭痛等)、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満等) 等の予防又は治療剤として有用である。上記疾患は、PDE IV活性が関与するとして知られている。

特に、本発明の化合物は、(a) 呼吸器疾患 (例えば、気管支喘息 (慢性気管支喘息、アトピー性喘息を含む)、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸促迫症候群(ARDS)等)；(b) 炎症性疾患 (例え

ば、アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群(AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、癥こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等）；(c)腫瘍壊死因子(TNF) 及び他のサイトカイン（IL-1, IL-6 等）の関与する疾患（例えば、乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）の予防または治療剤として有用である。本発明の化合物は、特に、呼吸器疾患（例えば、気管支喘息（慢性気管支喘息、アトピー性喘息を含む）、急性気管支炎、慢性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸促迫症候群(ARDS)等）の予防又は治療剤であり、とりわけ、気管支喘息における予防又は治療剤として有用である。

また本発明化合物は従来のPDE IV阻害剤に比べて催吐作用が極めて弱く、疾患の治療または予防において特に有用である。本発明化合物は例えば全身投与または局所投与が必要とされる疾患の治療または予防において有用である。

かくして、本発明は、上記一般式(1)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、さらにはPDE IV阻害剤およびPDE IV活性が関与する疾患の予防又は治療剤、特には抗喘息剤を含む。

すなわち、前記したように、PDE IVは生体内において気管平滑筋細胞および炎症細胞に多く存在するが、本発明化合物は、これらの細胞におけるPDE IVを選択的に阻害することにより、気管平滑筋弛緩による気管支拡張作用と共に炎症細胞活性化の抑制による抗炎症作用を発揮し、喘息において発生する種々の好ましくない反応・症状の改善に広く有効である。

ここで本発明化合物の抗喘息作用についてさらに詳しく説明する。

すなわち、喘息患者が病因となる抗原を吸入すると、即時型喘息反応、遅発型喘息反応、気道過敏性反応等の一連の反応が惹起されることが知られている。

まず、抗原吸入直後から反応が始まる即時型喘息反応は、抗原抗体反応により肥満細胞から放出されたヒスタミン、ロイコトリエン等の化学伝達物質によってもたらされる典型的な気道平滑筋収縮反応である。次に見られる遅発型喘息反応は、抗原吸入4～24時間後に起こるが、その病態としては炎症細胞の肺組織への浸潤、気道粘膜の浮腫等が観察される。さらにその後に見られる気道過敏性反応は、抗原吸入1～14日後に生じる気道反応性の亢進状態であり、ごく軽度の刺激によっても気道が収縮し、重度の気道閉塞が発症する状態となる。

このように、喘息においては抗原吸入直後から種々の反応・症状が見られるが、本発明化合物は、PDE IV阻害作用に基づく気管支拡張作用および抗炎症作用により、これらの各段階の反応・症状に対して、優れた抑制作用・改善作用を発揮することができる。

上記に加え、本発明化合物のPDE 阻害作用は、タイプIVに対する選択性が高く、一方、中枢や心臓等の組織に存在する他のアイソザイムに対する選択性が低いことから、本発明によって、これらのアイソザイムに対する阻害作用に起因する副作用、例えば、痙攣、頻脈、動悸等を回避することができる。

本発明化合物による治療の対象となる疾患としては、上記の疾患が挙げられ、特に、気管支・気道領域における呼吸機能障害・炎症を伴う疾患が挙げられるが、具体的には、気管支喘息、慢性気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺気腫およびその他の気管支・気道炎症等が挙げられる。なお、慢性気管支炎および肺気腫は、これらを総称して慢性閉塞性肺疾患と呼ばれることもある。

上記の疾患を有する患者に対して、本発明化合物は、単独で、好ましくは薬剤学的に許容される添加物を加えた製剤の形で投与される。その投与経路としては、経口および注射のほか、吸入などの局所投与による経路が採用される。上記製剤においては、いずれの投与経路による場合も、公知の製剤添加物から選択され

た成分（以下「製剤成分」ということもある）を適宜使用することができる。具体的な公知の製剤添加物は、例えば、（１）医薬品添加物ハンドブック、丸善（株）（１９８９）、（２）医薬品添加物事典、第１版、（株）薬事日報社（１９９４）、（３）医薬品添加物事典追補、第１版、（株）薬事日報社（１９９５）および（４）薬剤学、改訂第５版、（株）南江堂（１９９７）に記載されている成分の中から、投与経路および製剤用途に応じて適宜選択することができる。

例えば、経口投与による場合、上記添加物としては、経口剤を構成できる製剤成分であって本発明の目的を達成し得るものならばどのようなものでも良いが、通常は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤など公知の製剤成分が選択される。具体的な経口剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤などが挙げられる。なお、当該経口剤には、公知の製剤成分を用いて、有効成分として含有する本発明化合物の体内での放出をコントロールした製剤（例：速放性製剤、徐放性製剤）も含まれる。

上記経口剤には腸溶製剤も含まれ、むしろ腸溶製剤にした方が好ましい場合もある。このような腸溶製剤としては、後述するコーティング剤中のセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびメチルメタアクリレート-メタアクリル酸共重合体などの腸溶性のコーティング剤を使用した被覆製剤およびマトリックス製剤並びに該腸溶性コーティング剤を剤皮に含むカプセル製剤等が挙げられる。

以下に上記経口剤で使用される具体的な製剤成分を挙げるが、これらに限定されない。

- １）賦形剤の例：乳糖、デンプン（含トウモロコシデンプン）、結晶セルロース、微結晶セルロース、結晶セルロース・カロメロースナトリウム、デキストリン、白糖、ブドウ糖、マンニトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、クロスボビドン、乾燥酵母、大豆油不けん化物。
- ２）結合剤の例：デンプン（含トウモロコシデンプン）、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース（MC）、カルボキ

シメチルセルロース (CMC)、ポリビニルピロリドン (PVP)、エチルセルロース (EC)、ブドウ糖および白糖。

3) 崩壊剤の例: デンプン (含トウモロコシデンプン)、寒天、ゼラチン、CMC-Na、CMC-Ca、結晶セルロース、結晶セルロース・カロメロースナトリウム、低置換度HPC、クロスボビドン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム。

4) 滑沢剤の例: ステアリン酸マグネシウム、水素添加植物油、タルク、マクロゴール、軽質無水ケイ酸。

5) コーティング剤の例: 白糖、HPC、セラック、ゼラチン、グリセリン、ソルビトール、EC、HPC、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、PVP、セルロースアセテートフタレート (CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)、メチルメタアクリレート-メタアクリル酸共重合体、酸化チタン。

また、注射による場合、上記添加物としては、水性注射剤もしくは非水性注射剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤、保存剤などの公知の製剤成分が使用されるが、さらに投与時に溶解あるいは懸濁して使用するための粉末注射剤を構成する公知の製剤成分であっても良い。

上記注射剤の具体的な溶解剤としては、注射用水、生理食塩水、リンゲル液、植物油 (例: オリーブ油、ゴマ油、ダイズ油)、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、N,N-ジメチルアセタミド、N-メチル-2-ピロリドン等が挙げられる。また、上記注射剤の溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤、保存剤の具体的な製剤成分としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、エチレンジアミン、ベンジルアルコール、ポリソルベート80、カロメロースナトリウム、水酸化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸二水素カリウム、亜硫酸水素ナトリウム、アスコルビン酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。上記粉末注射剤を構成する具体的な製剤成分としては、グルコース、ソルビトール等が挙げられる。



さらに、吸入などの局所投与による場合、上記添加物としては、溶解補助剤、安定剤、緩衝剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤等の公知の製剤成分が使用される。具体的な吸入剤としては、エアゾール剤が挙げられる。エアゾールの発生法としては、同一密封容器に医薬有効成分と代替フロン等の噴射剤を充填し、スプレーするタイプのものでも、また医薬有効成分と別の容器に充填した二酸化炭素や窒素等の圧縮ガスを用いたネブライザーやアトマイザーのタイプのものでもいずれの形態でもよい。

上記エアゾール剤の噴射剤、溶解補助剤、安定剤、緩衝剤、懸濁化剤、乳化剤、保存剤等の具体的な製剤成分としては、塩素を含まないフッ化炭化水素類〔例：1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA-134a）、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA-227）〕、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、グリセリン、卵黄レシチン、大豆レシチン、 $\alpha$ -トコフェロール、アスコルビン酸、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール等が挙げられる。このほか、上記ネブライザーやアトマイザーのタイプにするときは、製剤成分として注射用水、精製水等を使用することができる。また、吸入剤の場合、上記噴射剤を使用したスプレーおよびネブライザーやアトマイザーのタイプに加え、粉末形態とすることも可能である。当該粉末吸入剤は、例えば、既存の粉末吸入剤〔例：インタール（登録商標）カプセルとその投与装置スピネラー（登録商標）；クロモグリク酸ナトリウム投与用〕と同様の形態をとることができる。

本発明化合物は、上記吸入剤のほかに、軟膏剤、貼付剤、外用液剤、点眼剤、点鼻剤および坐剤等の形態での局所投与も可能であり、これらの局所投与剤には前記の医薬品添加物ハンドブックおよび医薬品添加物事典などに収載されている製剤成分を適宜使用することができる。

上記製剤成分を使用して所望の経口剤、注射剤または吸入剤を始めとする局所投与剤を得るためには、自体公知の製造法、例えば、第十三改正日本薬局方（日局XIII）記載の製造法ないしこれに適当なモディフィケーションを加えた製造法を

採用することができる。

上記本発明薬剤の投与対象は哺乳動物、特にヒトであり、その投与量は、本発明化合物の量に換算した場合、経口剤として使用する場合は、通常 0.1～1,000 mg（／日）程度であり、好ましくは 0.1～500 mg（／日）程度である。また、注射剤として使用する場合は、通常0.01～200 mg（／日）程度であり、好ましくは 0.05～100 mg（／日）程度である。さらに、局所投与剤として使用する場合は、通常0.01～200 mg（／日）程度であり、好ましくは0.05～100 mg（／日）程度である。上記投与経路および投与量を具体的に決定する場面においては、患者の状態（一般的状態、病状、合併症の有無など）、年齢、性別、体重などを考慮してその経路および最適量が決められる。

#### 実施例等

次に、実施例、試験例、合成例並びに製剤例を掲げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら限定されるものではない。全ての実施例等は、他に詳細に記載するもの以外は、標準的な技術を用いて実施したもの、又は実施することのできるものであり、これは当業者にとり周知で慣用的なものである。

#### 試験例

次に、一般式（1）で表される本発明化合物の有効性および安全性に関する薬理試験の方法・成績について例示、説明する。

##### 試験例 1     PDE 阻害作用

<方法> PDE 活性は、Nicholson らの方法 [Br. J. Pharmacol., 97, 889 (1989)]に従って測定した。

PDE アイソザイムのうちタイプI, II, IIIおよびIVは、ブタ心臓より、タイプV はブタ大動脈よりそれぞれ陰イオン交換クロマトグラフィー法にて分離したものをを用いた。各アイソザイムは、エチレングリコールを最終濃度30%となるよう添加して-20℃で保存し、用時希釈して使用した。PDE I およびV の場合は、cG

MPを、またPDE II, III およびIVの場合は、cAMPを基質としてそれぞれの酵素活性を測定した。

[<sup>3</sup>H]-cAMP (962 GBq/mmol; アムシャム社製) もしくは [<sup>3</sup>H]-cGMP (962 GBq/mol; アムシャム社製) の25  $\mu$ l (それぞれ100,000cpm) をPDE 各アイソザイム25  $\mu$ l とともに、下記組成のインキュベーション緩衝液に加え、全量を 250  $\mu$ l とした。試験化合物はDMSOに溶解し、最終濃度が1% (2.5  $\mu$ l /管) となるように調製した。

インキュベーション緩衝液の組成 (pH7.5): トリス塩酸 (50mM)、塩化マグネシウム (6mM)、ジチオトレイトール (2.5mM)、5-ヌクレオチダーゼ (4  $\mu$ g/ml)、牛血清アルブミン (0.23mg/ml)、cAMP (1  $\mu$ M) [またはcGMP (1  $\mu$ M)]

上記試験化合物溶液と緩衝液の混合物を、30°Cで20分間インキュベーションした後、陰イオン交換樹脂 (AG1-X8、200-400 メッシュ、クロライドフォーム; バイオラッド社製) のスラリーを1ml加え、未反応の基質を吸着させることより反応を停止させた。

反応停止後、200  $\times$  g で10分間遠心分離した後、上清250  $\mu$ l をバイアルに分取し、ACS-II (アムシャム社製のシンチレーター) を5ml加え、 [<sup>3</sup>H]-アデノシンもしくは [<sup>3</sup>H]-グアノシンの放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定し、PDE 活性とした。なお、PDE-I の場合は、カルモジュリン (20U/ml; アムシャム社製) および塩化カルシウム (0.1mM) を、PDE IIの場合はcGMP (1  $\mu$ M) を添加し、酵素活性を上昇させた条件下で測定した。

試験化合物のコントロールに対する阻害%を算出し、50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) の値をプロビット (Probit) 法により求め、その結果を表1に示した。本試験の対照化合物としては、上記で述べたPDE IV阻害剤として既に知られているロリプラム[(−)体、光学純度91% e.e.]を用いた。

さらに、特開昭63-159382号に開示の化合物と比較するために、特開昭63-159382号表1の化合物A およびD について、PDE 阻害活性を測定した。

表 1

試験化合物	PDE アイソザイム阻害作用 (IC <sub>50</sub> : $\mu$ M)				
	I	II	III	IV	V
実施例 2	>100	>100	>100	0.11	16
実施例 3	>100	>100	>100	1.2	3.9
実施例 5	22	>100	60	0.06	13
実施例 6	>100	>100	>100	0.16	15
実施例 7	>100	>100	>100	1.3	4.7
実施例 8	>100	>100	>100	0.44	>100
実施例 10	>100	52	24	1.5	13
実施例 13	62	60	94	1.2	13
実施例 14	83	85	59	1.5	5.1
実施例 15	100	47	49	1.4	8.7
実施例 16	98	63	69	1.9	7.4
実施例 17	>100	>100	>100	2.2	>100
実施例 23	>100	>100	>100	1.2	>100
ロリブラム	>100	>100	>100	0.78-3.2	>100

<結果>表1 からわかるように、本発明化合物はPDE IVに対し選択的な阻害活性を示すことが認められた。

一方、特開昭63-159382 号表1の化合物A およびD は、PDE IVに対する選択性は認められたものの、それぞれPDE IV阻害のIC<sub>50</sub>値は8.5 $\mu$ M および9.2 $\mu$ M であり、これらの化合物と比較しても本発明化合物のPDE IV阻害活性が顕著に優れていることが認められた。

## 試験例2 抗原誘発即時型喘息反応抑制作用（抗喘息作用）

### <方法>

#### (1) モルモットの能動感作

ハートレイ系雄性のモルモットに、抗原である卵白アルブミン (1mg)およびア

ジュバントである不活性化百日咳死菌 $5 \times 10^9$  個を含む生理食塩水 (0.5ml) を腹腔内投与し感作した。

感作11～13日後に、生理食塩水に溶解した卵白アルブミン (1mg/ml) の溶液 0.05ml をモルモット側腹部皮内に投与し、皮膚反応によって感作の成立をチェックし、5～10分後に顕著な赤色反応を呈したモルモットのみを次の気道抵抗測定試験に使用した。

## (2) 能動感作モルモットにおける気道抵抗の測定

上記(1)で能動感作を行ったモルモット(1群3匹)の気道圧をKonzett-Rossler (コンゼットーレスラー) 法 [Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71 (1940)] により測定した。

すなわち、感作13日後にモルモットを1晩絶食し、その翌日に生理食塩水で希釈したペントバルビタール液 (60mg/1.2ml/kg) を腹腔内投与することにより麻酔した。モルモットは背位固定後、気管を切開し、四方カニューレの一方を挿入した。残りの三方のうち、二方は人工呼吸器 (モデル683、ハーバード社製) に接続し、1回換気量10ml/kg、60回/分の割合で人工呼吸を施した。また、残りの一方は、コントロールボックス (RY-111S、日本光電) を接続した気流抵抗管 [TV-241T、日本光電 (株) 製] および差圧トランスジューサー [TP-602T、日本光電 (株) 製] を介して、呼吸用アンプ [AR-601G、日本光電 (株) 製] に接続した。

また、左頸動脈に挿入したカテーテルより、血圧は血圧トランスジューサー [TP-300T、日本光電 (株) 製] を介して血圧測定ユニット [AP641G、日本電気 (株)] にて、また、心拍数は血圧の脈波により心拍数ユニット [AT601G、日本光電 (株)] に誘導し、熱書記録器 [WT-685G、日本光電 (株)] に記録した。

安定した気道圧が得られた後、生理食塩水に溶解した卵白アルブミン 1 mg/ml の溶液を 1 ml/kg の用量でモルモットの右頸静脈にカニューレーションしたチューブより投与した。抗原投与前、同投与後 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 および 20 分における気道圧の振幅を計測することにより、気道圧の時間曲線下面積 (AUC) を求め、さらに次の式に従って気道抵抗上昇率 (%) を算出した。

$$\text{気道抵抗上昇率(\%)} = \left( \frac{\text{抗原投与後 20 分間のAUC}}{\text{抗原投与後 20 分間の基礎呼吸圧のAUC}} - 1 \right) \times 100$$

試験化合物は、0.5 %CMC-Naに懸濁し、抗原投与の60分前に経口ゾンデを用いて3mg/2ml/kgの用量で経口投与した。また、コントロール群には、同容量の0.5 %CMC-Naのみを投与した。なお、ペントバルビタール麻酔および気管切開の手術は抗原投与の30分前から開始した。

コントロール群に対する各試験化合物投与群の気道抵抗上昇抑制率を下式によって求め、表2に3匹の平均値を示した。なお、本試験の対照化合物としては、試験例1に記載のロリブラムを使用した。

$$\text{気道抵抗上昇抑制率(\%)} = 100 - \left( \frac{\text{試験化合物投与群の気道抵抗上昇率}}{\text{コントロール群の気道抵抗上昇率}} \right) \times 100$$

表 2

試験化合物	気道抵抗上昇抑制率 (%) (3mg/kg、経口投与)
実施例 2	64
実施例 5	90
実施例 6	87
実施例 7	95
実施例 8	88
実施例 10	82
実施例 14	92
実施例 16	96
実施例 23	90
ロリブラム	58 ~ 92

<結果>表2からわかるように、本発明化合物はロリプラムと同等ないし上回る気道抵抗上昇抑制作用を示し、抗原誘発即時型喘息反応に対する優れた抑制作用が認められた。

このことは、以下の試験結果からも支持された。

すなわち、特開昭63-159382号に開示の化合物と比較するために、本発明化合物(1mg/kgを経口投与)、特開昭63-159382号表1の化合物(1mg/kgを経口投与)およびロリプラム(対照化合物;3mg/kgを経口投与)について、上記試験例2と同じ試験法により気道抵抗上昇抑制率を求めた。その結果、本発明の実施例5および実施例8の化合物は、それぞれ86%および88%の気道抵抗上昇抑制率を示したのに対し、特開昭63-159382号表1の化合物AおよびDは、それぞれ68%および70%の同抑制率を示し、ロリプラムの同抑制率は65%であった。したがって、本発明化合物は、特開昭63-159382号に開示の化合物を上回る優れた気道抵抗上昇抑制作用を示すことが確認された。

### 試験例3 毒性試験

<方法>1群5匹のCD(SD)ラットに、試験化合物として、実施例8および実施例10の化合物をそれぞれ1日1回4週間連続で強制経口投与し、経時的に一般状態観察ならびに体重測定を行い、投与終了時には臓器重量の測定、さらに主要臓器について病理組織学的検討を実施した。なお、試験化合物は0.5% CMC-Naに懸濁して、1mg / 5ml / kgもしくは5mg / 5ml / kgの用量で強制経口投与した。

<結果>上記試験化合物のいずれの用量においても、死亡例はなく、また体重増加抑制も認められなかった。また、その他の指標についても異常は認められなかった。

### 試験例4 嘔吐作用

<方法>雌性ビーグル犬(1群3頭)を用い、飼料を与えた1時間後に、0.5% CMC-Naに懸濁した試験化合物を強制経口投与した。試験化合物投与後3時間まで

に発現する嘔吐を観察し、嘔吐に対する最大耐量を求め、結果を表3に記載した。なお、本試験の対照化合物としては、試験例1に記載のロリプラムを用いた。

表 3

試験化合物	嘔吐に対する最大耐量 (mg/kg)
実施例8	0.3
実施例10	>3
ロリプラム	<0.1

<結果>表3から明らかなように、本発明化合物の嘔吐に対する最大耐量はいずれもロリプラムの当該最大耐量と比較して高用量であり、ロリプラムに比べ嘔吐作用は弱いことが判明した。

#### 試験例5 リポポリサッカライド(LPS) 刺激マクロファージによる TNF- $\alpha$ 産生抑制作用

Eur. J. Pharmacol., 230, 9-14 (1993)に準じて、マウス腹腔マクロファージにおけるLPS 誘発 TNF $\alpha$  産生抑制活性を測定するために、以下のアッセイを用いる。

##### 1) マウス腹腔マクロファージの調製

6～8週齢の雄性C3H/HeN マウスに10%プロテオースペプトン (2ml /動物) を腹腔内投与し、腹腔マクロファージを誘導する。プロテオースペプトン投与4日後にマウスを頸椎脱臼により屠殺し、頸動脈切断により放血させた後、氷冷したRPMI 1640 (6ml) を腹腔内に注入してよくマッサージ後、腹腔滲出細胞が浮遊した培養液を回収する。得られる細胞懸濁液を 200×g で遠心分離し、細胞塊に Tris-ammonium 緩衝液を加えて1分間処理することにより、混入した赤血球を溶血させ、10%FBS /RPMI 1640 にて2回洗浄、再懸濁して  $5 \times 10^5$  cells/0.2ml/well となるよう96well plate (住友ベークライト製) に播種する。5%二酸化炭素-95%空気の気相下で2時間プレインキュベーションした後、PBS(-)で3回洗



浄して非付着性の細胞を除去する。

## 2) 細胞処理

試験化合物をDMSOに溶解し、さらにDMSOの最終濃度が0.1%となるように10% FBS/RPMI 1640 に溶解して用いる。上記1) で調製したマクロファージを、前記試験化合物の溶液で0.5時間プレインキュベーションした後、LPS (*E. coli* 由来serotype 0127:B8; シグマ社製) を最終濃度が0.1  $\mu\text{g/ml}$  となるよう添加し、4時間後に培養上清を回収して $-80^{\circ}\text{C}$ で保存する。培養上清中のTNF $\alpha$ 量を、マウスTNF $\alpha$ ELISA kit (Quantikine/商品名: R&D Systems 社製) を用い、添付マニュアルに従って測定する。コントロール群としては、上記1) で調製したマクロファージに、LPS を最終濃度が0.1  $\mu\text{g/ml}$  となるよう添加後、上記と同様に処理した検体を使用し、それぞれコントロール群に対する50%抑制濃度 ( $\text{IC}_{50}$ ) の値を求める。

実施例8の化合物およびロリプラムについて上記アッセイを行ったところ、良好なTNF- $\alpha$ 産生抑制活性が認められ、 $\text{IC}_{50}$ 値はそれぞれ0.34  $\mu\text{g/ml}$  (約0.88  $\mu\text{M}$ ) および0.37  $\mu\text{g/ml}$  (約1.3  $\mu\text{M}$ ) であった。

また、特開昭63-159382号表1の化合物A、BおよびDについても上記アッセイを行ったところ、コントロール群に対するTNF- $\alpha$ 産生抑制活性は、0.1  $\mu\text{M}$  でそれぞれ12%、22%および6%、1.0  $\mu\text{M}$  でそれぞれ26%、40%および31%、10  $\mu\text{M}$  でそれぞれ39%、36%および40%であり、いずれも $\text{IC}_{50}$ 値は10  $\mu\text{M}$  より大きい値であることが判明した。

これらの結果より、本発明化合物は、特開昭63-159382号に開示の化合物と比較して、TNF- $\alpha$ 産生抑制活性が顕著に優れていることが認められた。

## 合成例

以下に、前記一般式(2)で表される化合物に関する合成例1~3および前記一般式(3)で表される化合物に関する合成例4~19を記載した。これに加えて、合成例20および合成例21~24に、それぞれ前記一般式(2)で表される化合物および前記一般式(3)で表される化合物に関する合成例を記載した。

合成例 1     6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド

(1) 2-クロロ-6-メチルニコチン酸 (10g、58.28mmol)、3-ニトロアニリン (16.10g、116.66mmol)、炭酸カリウム (9.26g、67.20mmol) および酸化銅 (232mg、2.91mmol) を混合し、150 °C で4時間放置した。水を加えた後放冷し、不溶物をろ過後、ろ液に濃塩酸を加え析出した結晶をろ取。塩酸、水で洗浄後、乾燥して6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチン酸 (15.06g、95%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.58(3H, s), 6.74-6.77(1H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.44-7.50(1H, app-t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.86-7.99(2H, m), 8.23-8.26(1H, app-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.95-8.96(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.33(1H, brs).

(2) 6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチン酸 (15.06g、55.11mmol) をアセトン (220ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (6.13g、60.6mmol) およびクロロアセトニトリル (4.58g、60.6mmol) を加えて一夜加熱還流した。反応液をろ過して不溶物を取り除き、ろ液より溶媒を留去。得られた残留物を1N水酸化ナトリウム、水で洗浄後、乾燥して6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチン酸シアノメチルエステル (15.44g、90%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.58(3H, s), 4.98(2H, s), 6.73-6.76(1H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.44-7.50(1H, app-t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.88-7.92(2H, m), 8.15-8.18(1H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.98-8.99(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.16(1H, brs).

(3) 6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチン酸シアノメチルエステル (15.44g、49.43mmol) を乾燥メタノール (160ml) 中でトリエチルアミン (1.00g、9.89mmol) と共に一夜加熱還流した。放冷後、結晶をろ取し、メタノールで洗浄後、乾燥して6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル (13.84g、97%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.56(3H, s), 3.94(3H, s), 6.69-6.72(1H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

z), 7.41-7.47(1H, app-t, J=8.2Hz), 7.83-7.95(2H, m), 8.15-8.18(1H, app-d, J=7.9Hz), 9.00-9.02(1H, app-t, J=2.0Hz), 10.53(1H, brs).

(4) 6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル(13.84g、48.18mmol)をTHF(180ml)に溶解し、テトラヒドロ水素化ホウ素カリウム(3.12g、57.82mmol)および塩化リチウム(2.45g、58.82mmol)を加えて加熱還流した。1時間毎にテトラヒドロ水素化ホウ素カリウム(0.52g、9.64mmol)を3回加え、さらに1時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残留物に水を加え、得られた結晶をろ取。水、イソプロパノールで洗浄し、乾燥して3-ヒドロキシメチル-6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ピリジン(11.05g、88%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.40(3H, s), 4.58(2H, d, J=5.3Hz), 5.46(1H, t, J=5.3Hz), 6.76-6.79(1H, app-d, J=7.3Hz), 7.49-7.55(1H, app-t, J=8.2Hz), 7.54-7.56(1H, app-d, J=7.6Hz), 7.70-7.73(1H, app-dd, J=1.3Hz, 8.2Hz), 8.06-8.09(1H, app-dd, J=1.3Hz, 8.2Hz), 8.46(1H, s), 8.85-8.86(1H, app-t, J=2.0Hz).

(5) 3-ヒドロキシメチル-6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ピリジン(11.05g、42.62mmol)をクロロホルム(200ml)に懸濁させ、二酸化マンガン(50g)を加え一夜攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液から溶媒を留去後、得られた残留物をアセトニトリルで再結晶し、6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(7.90g、72%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.60(3H, s), 6.82-6.85(1H, app-d, J=7.9Hz), 7.45-7.51(1H, app-t, J=8.2Hz), 7.81-7.84(1H, app-d, J=7.6Hz), 7.88-7.98(2H, m), 9.06-9.08(1H, app-t, J=2.0Hz), 9.86(1H, s), 10.76(1H, brs).

合成例2 6-メチル-2-(3-メチルチオフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド

2-クロロ-6-メチルニコチン酸および3-メチルチオアニリンを用い、合

成例1と同様に操作し、6-メチル-2-(3-メチルチオフェニルアミノ)ニコチンアルデヒドを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.52(6H, s), 6.69-6.72(1H, app-d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.94-6.98(1H, m), 7.20-7.26(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.47-7.51(1H, m), 7.72-7.45(1H, app-d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.94-7.95(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.79(1H, s), 10.52(1H, brs).

### 合成例3 2-(ピリジン-3-イルアミノ)ニコチンアルデヒド

2-クロロニコチン酸および3-アミノピリジンを用い、合成例1の各工程と同様もしくは一部モデフィケーションを加え、2-(ピリジン-3-イルアミノ)ニコチンアルデヒドを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 6.91-6.95(1H, app-dd,  $J=4.7\text{Hz}$ , 7.5Hz), 7.27-7.32(1H, m), 7.91-7.95(1H, app-dd,  $J=1.9\text{Hz}$ , 7.5Hz), 8.29-8.34(2H, m), 8.43-8.46(1H, app-dd,  $J=1.9\text{Hz}$ , 4.9Hz), 8.87-8.88(1H, m), 9.91(1H, s), 10.47(1H, brs).

### 合成例4 3-(ピリジン-2-イル)プロピオン酸エチル

(1) 水素化ナトリウム(60% 油性、0.88g、22mmol)をTHF(20ml)に懸濁し、氷冷下ジエチルホスホノ酢酸エチル(4.93g、22mmol)を滴下した。室温でさらに15分間攪拌した後、再び氷冷し、2-ピリジンカルバルデヒド(2.14g、20mmol)のTHF(10ml)溶液を滴下した。滴下後反応液を60°Cで1時間加熱した後、1Mの酢酸水溶液で反応を停止。水で希釈後、塩化メチレンで抽出し、有機層を常法処理。溶媒留去後、残留物をヘキサンで結晶化し、3-(ピリジン-2-イル)アクリル酸エチルを得た。収率80%。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.34(3H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ ), 4.28(2H, q,  $J=7.26\text{Hz}$ ), 6.92(1H, d,  $J=15.84\text{Hz}$ ), 7.24-7.29(1H, m), 7.42-7.45(2H, app-d,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=15.84\text{Hz}$ ), 7.66-7.75(1H, m), 8.64-8.66(1H, app-d,  $J=4.62\text{Hz}$ ).

(2) 3-(ピリジン-2-イル)アクリル酸エチル(2.8g)をメタノール(

150ml) に懸濁し、10%パラジウム-炭素 (230mg) を加え、水素ガス雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物をろ過後、ろ液から溶媒を留去し、3-(ピリジン-2-イル) プロピオン酸エチル (2.5g、88%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.23(3H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ ), 2.80(2H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 3.12(2H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 4.15(2H, q,  $J=7.26\text{Hz}$ ), 7.09-7.20(2H, m), 7.56-7.62(1H, app-dt,  $J=1.65\text{Hz}$ , 7.59Hz), 8.52-8.53(1H, m).

#### 合成例5 3-(ピリジン-3-イル) プロピオン酸エチル

3-ピリジンカルバルデヒドおよびジエチルホスホノ酢酸エチルを用い、合成例4と同様に操作し、3-(ピリジン-3-イル) プロピオン酸エチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.23(3H, t,  $J=6.93\text{Hz}$ ), 2.64(2H, t,  $J=7.58\text{Hz}$ ), 2.96(2H, t,  $J=7.58\text{Hz}$ ), 4.13(2H, q,  $J=6.93\text{Hz}$ ), 7.19-7.24(1H, m), 7.52-7.56(1H, m), 8.45-8.49(2H, m).

#### 合成例6 3-(ピリジン-4-イル) プロピオン酸エチル

4-ピリジンカルバルデヒドおよびジエチルホスホノ酢酸エチルを用い、合成例4と同様に操作し、3-(ピリジン-4-イル) プロピオン酸エチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.24 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 2.65 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 7.12-7.15 (2H, m), 8.49-8.52 (2H, m).

#### 合成例7 4-(ピリジン-3-イル) ブタン酸メチル

(1) 窒素雰囲気下、3-ブロモピリジン (3.7ml、38.0mmol)、3-ブテン酸 (3.2ml、38.0mmol)、酢酸パラジウム (85mg、1mol%) およびトリ-*n*-ブチルホスフィン (231mg、2mol%) のDMF (12ml) 混合物を100 °C で一夜攪拌した。次に、トリエチルアミン (3.84g、38.0mmol) を加えてさらに一夜攪拌後、不溶物をろ過し、DMF で洗浄。ろ液から溶媒を留去した。

得られた残留物をパラジウム-活性炭 (300mg) とともに水素雰囲気下、メタノール (50ml) 中で攪拌。還元反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液より溶媒

を留去して得られた残留物 (5.40g、32.6mmol 相当) に炭酸水素ナトリウム (2.74g、32.6mmol) と水を加え攪拌した後、水を留去。残留物にアセトン (80ml) とクロロアセトニトリル (2.47g、32.7mmol) を加えて一夜加熱還流した。

反応混合物をろ過した後、ろ液から溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする 4-(ピリジン-3-イル)ブタン酸シアノメチルエステル (0.57g、7.4%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.01(2H, app-qw,  $J=7.3\text{Hz}$ , 7.3Hz), 2.45(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.69(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.72(2H, s), 7.22-7.27(1H, m), 7.49-7.54(1H, m), 8.45-8.49(2H, m).

(2) 4-(ピリジン-3-イル)ブタン酸シアノメチルエステル (0.57g、2.81mmol) を乾燥メタノール (10ml) とトリエチルアミン (57mg、0.56mmol) と共に一夜加熱還流後、溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする 4-(ピリジン-3-イル)ブタン酸メチル (0.46g、92%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.97(2H, app-qw,  $J=7.3\text{Hz}$ , 7.3Hz), 2.35(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.66(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.68(2H, s), 7.20-7.25(1H, m), 7.49-7.53(1H, m), 8.41-8.48(2H, m).

#### 合成例 8 4-(ピリジン-4-イル)ブタン酸メチル

(1) マロン酸ジエチル (9.6g、0.06mol) の無水エタノール 20ml 溶液に室温攪拌下にナトリウムエトキシド (4.1g) を少量ずつ加え、さらに 4 時間攪拌。続いて 4-ビニルピリジン (2.1g、0.02mol) を滴下後一晩攪拌した。エタノールを減圧留去後、残留物に水を加え 3N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出。抽出液を常法処理し、溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、油状物として 2-(ピリジン-4-イル)エチルマロン酸ジエチル (2.46g、46%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.28(6H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.19-2.27(2H, m), 2.67(2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.33(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.22(4H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )

z), 8.51(2H, d, J=6.0Hz).

(2) 2-(ピリジン-4-イル)エチルマロン酸ジエチル(2.4g、0.009mol)および濃塩酸30mlの混合液を100℃で15時間加熱後、過剰の塩酸を減圧留去し、残留物を10%塩酸-メタノール溶液と加熱還流。溶媒留去後飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し酢酸エチルで抽出。抽出液を常法処理し、溶媒留去により油状物として目的とする4-(ピリジン-4-イル)ブタン酸メチル(0.62g、39%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.92-2.03(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.4Hz), 2.66(2H, t, J=7.4Hz), 3.68(3H, s), 7.12(2H, d, J=6.0Hz), 8.51(2H, d, J=6.0Hz).

#### 合成例9 5-(ピリジン-3-イル)ペンタン酸エチル

LDA (2M溶液) 16.5ml (3.5g、0.03mol)のTHF (100ml)溶液を窒素気流中-70℃以下(ドライアイス-メタノール浴)に冷却し、攪拌下にエチル4-ジエチルホスホノクロトネート(8.6g、0.037mmol)を滴下。さらに15分攪拌後ニコチンアルデヒド(3.2g、0.030mol)を滴下。続いて0℃で1.5時間攪拌後、反応液に酢酸を加え、溶媒留去。残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を常法処理して溶媒留去することにより5-(ピリジン-3-イル)ペンタ-2,4-ジエン酸エチルを油状物として6.7g得た。

本化合物は精製することなくエタノール50mlに溶解し、10%パラジウム-炭素200mgを加え水素気流下に19時間攪拌。触媒をろ別後、ろ液より溶媒留去することによって油状物として目的とする5-(ピリジン-3-イル)ペンタン酸エチル(4.8g、78%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.64-1.70(4H, m), 2.33(2H, t, J=6.9Hz), 2.63(2H, t, J=6.9Hz), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 7.18-7.23(1H, m), 7.48(1H, d, J=7.9Hz), 8.42-8.45(2H, m).

#### 合成例10 5-(ピリジン-4-イル)ペンタン酸エチル

ニコチンアルデヒドの代わりにイソニコチンアルデヒドを出発原料として用い

、合成例 9 と同様に操作して、5 - (ピリジン - 4 - イル) ペンタン酸エチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.25(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.64-1.70(4H, m), 2.33(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.62(2H, bs), 4.12(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.10(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.48(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

合成例 1 1      6 - (ピリジン - 2 - イル) ヘキサン酸メチル

(1) 5 - ブロモペンタン酸 (6.9 g、38mmol) とトリフェニルホスフィン (10 g、38mmol) を乾燥アセトニトリル (30ml) 中で一夜加熱還流した。溶媒を留去後得られた結晶を少量のアセトニトリルで洗浄し、減圧下室温で乾燥して目的とする (4 - カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (14.6g、87%) を得、本化合物はそのまま次の工程に使用した。

(2) 水素化ナトリウム (油性、2.31g、57.8mmol) に乾燥DMSO (30ml) を加え60℃で2時間攪拌して得た反応物を (4 - カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (12.77g、28mmol) と乾燥DMSO (5ml) の混合物に室温で滴下した。30分後、ピリジン - 2 - カルバルデヒド (2.3ml、24mmol) を滴下し一夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えベンゼンで2回洗浄した後、水を減圧下留去した。

残留物にアセトン (60ml) とクロロアセトニトリル (2.72g、36mmol) を加え1時間加熱還流後水を加え、アセトンを減圧下留去した後、酢酸エチルで抽出。抽出液を常法処理し、溶媒留去後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的とする 6 - (ピリジン - 2 - イル) 5 - ヘキセン酸シアノメチルエステル (4.83g、87%) を得た。

シス体の  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.86(2H, tt,  $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 2.47(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.68-7.67(2H, dt,  $J=7.6, 7.6\text{Hz}$ ), 4.68(2H, s), 5.82(1H, dt,  $J=7.6, 11.9\text{Hz}$ ), 6.49(1H, dt,  $J=1.7, 11.6\text{Hz}$ ), 7.09-7.13(1H, m), 7.18-7.21(1H, ap-p-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.61-7.67(1H, app-dt,  $J=1.7, 7.6\text{Hz}$ ), 8.57-8.60(1H, m).



トランス体の<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.90(2H, tt, J=7.6, 7.6Hz), 2.30-2.38(2H, dt, J=6.6, 6.9Hz), 2.49(2H, t, J=7.3Hz), 4.71(2H, s), 6.50(1H, d, J=15.8Hz), 6.69(1H, dt, J=6.9, 15.8Hz), 7.09-7.14(1H, m), 7.22-7.25(1H, app-d, J=7.9Hz), 7.59-7.65(1H, app-dt, J=2.0, 7.6Hz), 8.52-8.54(1H, m).

(3) 6-(ピリジン-2-イル) 5-ヘキセン酸シアノメチルエステル (4.83g、21.0mmol) にメタノール (50ml) とトリエチルアミン (0.405g、4.0mmol) を加え一夜加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする6-(ピリジン-2-イル)-5-ヘキセン酸メチル (4.97g、定量的) を得た。

シス体の<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.82(2H, tt, J=7.6, 7.6Hz), 2.37(2H, t, J=7.6Hz), 2.62-7.71(2H, dt, J=7.6, 7.6Hz), 3.64(3H, s), 5.85(1H, dt, J=7.3, 11.9Hz), 6.48(1H, dt, J=1.7, 11.9Hz), 7.07-7.12(1H, m), 7.20-7.22(1H, app-d, J=7.9Hz), 7.60-7.66(1H, app-dt, J=1.7, 7.6Hz), 8.57-8.60(1H, m).

トランス体の<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.86(2H, tt, J=7.3, 7.3Hz), 2.28-2.42(4H, m), 3.67(3H, s), 6.50(1H, d, J=15.5Hz), 6.68(1H, dt, J=6.9, 15.5Hz), 7.09-7.14(1H, m), 7.26-7.29(1H, app-d, J=7.9Hz), 7.59-7.66(1H, app-dt, J=1.7, 7.6Hz), 8.50-8.53(1H, m).

(4) 6-(ピリジン-2-イル)-5-ヘキセン酸メチル (4.97g、21.0mmol) と10%パラジウム-炭素 (200mg) を水素雰囲気下、メタノール (100ml) 中で一夜攪拌した。反応混合物をろ過後、濾液から溶媒を留去して、目的とする6-(ピリジン-2-イル)ヘキサン酸メチル (4.1g、94%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33-1.45(2H, m), 1.62-1.80(4H, m), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.79(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 7.10-7.17(2H, m), 7.58-7.64(1H, app-dt, J=2.0, 7.6Hz), 8.49-8.52(1H, m).

合成例 12      6-(ピリジン-3-イル)ヘキサン酸メチル

(4-カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミドおよびピリジン-3-カルバルデヒドを用い、合成例11の(2)～(4)と同様に操作して、6-(ピリジン-3-イル)ヘキサン酸メチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.31-1.43(2H, m), 1.59-1.72 (4H, m), 2.31(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.62(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.66(3H, s), 7.19-7.23(1H, app-dd,  $J=5.0, 7.9\text{Hz}$ ), 7.47-7.51(1H, app-dt,  $J=1.7, 7.9\text{Hz}$ ), 8.42-8.44(2H, m).

#### 合成例13 6-(ピリジン-4-イル)ヘキサン酸メチル

(4-カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミドおよびピリジン-4-カルバルデヒドを用い、合成例11の(2)～(4)と同様に操作して、6-(4-ピリジル)ヘキサン酸メチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.31-1.42(2H, m), 1.60-1.72(4H, m), 2.31(2H, t,  $J=7.26\text{Hz}$ ), 2.61(2H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 3.66(3H, s), 7.09-7.11(2H, app-d,  $J=5.94\text{Hz}$ ), 8.47-8.49(2H, app-dd,  $J=6.27\text{Hz}$ ).

#### 合成例14 7-(ピリジン-3-イル)ヘプタン酸メチル

6-ブロモヘキサン酸を用い、合成例11と同様に操作し、7-(ピリジン-3-イル)ヘプタン酸メチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.28-1.42(4H, m), 1.56-1.68(4H, m), 2.30(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.61(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.67(3H, s), 7.19-7.24(1H, m), 7.48-7.52(1H, app-dt,  $J=2.3, 7.6\text{Hz}$ ), 8.41-8.43(2H, m).

#### 合成例15 7-(ピリジン-4-イル)ヘプタン酸メチル

合成例14の中間体として得られた(5-カルボキシペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミドおよびピリジン-4-カルバルデヒドを用い、合成例11の(2)～(4)と同様に操作して、7-(ピリジン-4-イル)ヘプタン酸メチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.32-1.38(4H, m), 1.50-1.70(4H, m), 2.30(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.63(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.66(3H, s), 7.09-7.11(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ),

8.47-8.49(2H, app-d, J=6.3Hz).

合成例 16 9-(ピリジン-4-イル)ノナン酸メチル

8-ブロモオクタン酸を用い、合成例11と同様に操作し、9-(ピリジン-4-イル)ノナン酸メチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.30(8H, m), 1.57-1.67(4H, m), 2.30(2H, t, J=7.6Hz), 2.59(2H, t, J=7.6Hz), 3.67(3H, s), 7.09-7.11(2H, app-d, J=5.9Hz), 8.47-8.49(2H, app-d, J=5.9Hz).

合成例 17 4-(2-チエニル)ブタン酸エチル

室温下、4-(2-チエニル)ブタン酸(2.50g、14.7mmol)と塩酸-エタノール(50ml)を一夜攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し4-(2-チエニル)ブタン酸エチル(2.41g、89%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.02(2H, tt, J=7.3Hz, 7.3Hz), 2.38(2H, t, J=7.3Hz), 2.88(2H, t, J=7.3Hz), 3.67(3H, s), 6.78-6.81(1H, m), 6.90-6.93(1H, app-dd, J=3.6Hz, 5.3Hz), 7.11-7.14(1H, m).

合成例 18 5-(2-フリル)ペンタン酸エチル

ドライアイス-メタノール浴冷下、LDA(2M溶液)(11.5ml、22.9mmol)とTHF(60ml)にトリエチル 4-ホスホノクロトネート(5.73g、22.9mmol)を滴下した。15分後、フルフラール(2.00g、20.8mmol)を滴下し、氷浴で1時間攪拌し、さらに室温で一夜攪拌した。酢酸エチルで希釈し、希塩酸(1N)で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水溶液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を留去し得られた残留物に、エタノール(60ml)と活性炭素-パラジウム(150mg)を加え、水素雰囲気下攪拌し、ろ過後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し5-(2-フリル)ペン

タン酸エチル (1.82g、45%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.25(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.60-1.75(4H, m), 2.78-2.37(2H, m), 2.61-2.69(2H, m), 4.13(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 5.98-6.00(1H, m), 6.26-6.28(1H, app-dd,  $J=1.6\text{Hz}$ , 3.0Hz), 7.29-7.30(1H, m).

合成例 19      5-(3-フリル)ペンタン酸エチル

3-フルアルデヒドを用い、合成例 18 と同様に操作して、5-(3-フリル)ペンタン酸エチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.25(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.53-1.73(4H, m), 2.32(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.44(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 4.13(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.25-6.26(1H, app-t,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 7.20-7.22(1H, m), 7.34-7.35(1H, app-t,  $J=1.7\text{Hz}$ ).

合成例 20      2-(3-メチルスルホニルフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド

(1) 2-クロロニコチン酸および3-メチルチオアニリンを用い、合成例 1 の(1) および(2) と同様に操作し、得られた2-(3-メチルチオフェニルアミノ)ニコチン酸シアノメチルエステル (1.88g、6.28mmol) をクロロホルム (65ml) に溶解し、氷冷下、m-クロロ過安息香酸 (純度70%、3.10g、2.0 当量) のクロロホルム (50ml) 溶液を滴下した。1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して2-(3-メチルスルホニルフェニルアミノ)ニコチン酸シアノメチルエステル (2.08g、定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 3.10(3H, s), 5.00(2H, s), 6.85-6.89(1H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.51-7.56(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.61-7.65(1H, app-dt,  $J=1.3\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.94-7.98(1H, app-ddd,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2.3Hz, 7.9Hz), 8.27-8.31(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.9Hz), 8.43-8.45(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.48-8.51(1H, app-d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 4.6Hz), 10.12(1H, brs).

(2) 2-(3-メチルスルホニルフェニルアミノ)ニコチン酸シアノメチルエステルを用い、合成例 1 の(3)、(4) および(5) と同様に操作し、2-

(3-メチルスルホニルフェニルアミノ)ニコチンアルデヒドを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 3.10(3H, s), 6.94-6.99(1H, app-dd,  $J=4.9\text{Hz}$ , 7.6Hz), 7.51-7.57(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.62-7.66(1H, app-dt,  $J=1.3\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.93-7.97(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.6Hz), 7.98-8.02(1H, app-ddd,  $J=1.0\text{Hz}$ , 2.0Hz, 7.9Hz), 8.47-8.49(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 4.6Hz), 8.53-8.55(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 9.92(1H, s), 10.68(1H, brs).

#### 合成例 2 1      5-(2-ピリジル)ペンタン酸エチル

ニコチンアルデヒドの代わりにピリジン-2-カルバルデヒドを用い合成例 9 と同様に操作して、5-(2-ピリジル)ペンタン酸エチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.25(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.63-1.84(2H, m), 2.34(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.81(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.12(2H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.07-7.16(2H, m), 7.56-7.62(1H, app-dt,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.6Hz), 8.51-8.53(1H, m).

#### 合成例 2 2      4-(2-ベンゾチアゾリル)ブタン酸メチル

特開平 8-208631 号実施例 11 に準じて製造した 4-(2-ベンゾチアゾリル)ブタン酸 (3.75g、16.1mmol) を塩酸-メタノール (80ml) 中、室温で一夜攪拌した。溶媒を留去し、クロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥。溶媒を留去し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し 4-(2-ベンゾチアゾリル)ブタン酸メチル (2.75g、73%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.23(2H, tt,  $J=7.3\text{Hz}$ , 7.6Hz), 3.49(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.18(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.68(3H, s), 7.33-7.39(1H, app-t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.43-7.49(1H, app-t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.83-7.86(1H, app-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.96-7.99(1H, app-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ).

#### 合成例 2 3      5-(2-ベンゾチアゾリル)ペンタン酸メチル

特開平 8-208631 号実施例 12 に準じて製造した 5-(2-ベンゾチアゾリル)ペンタン酸 (1.54g、6.5mmol) を塩酸-メタノール (40ml) 中、室温

で一夜攪拌。溶媒を留去し、クロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し5-(2-チアゾリル)ペンタン酸メチル(1.08g、67%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.73-1.84(2H, m), 1.88-2.00(2H, m), 3.39(2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.14(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.67(3H, s), 7.32-7.38(1H, app-t,  $7.9\text{Hz}$ ), 7.43-7.48(1H, app-t,  $7.9\text{Hz}$ ), 7.83-7.86(1H, app-d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.95-8.98(1H, app-d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### 合成例 24 5-(2-チアゾリル)ペンタン酸エチル

ニコチンアルデヒドの代わりにチアゾール-2-カルバルデヒドを用いて合成例9と同様もしくは一部モデフィケーションを加えて操作し、5-(2-チアゾリル)ペンタン酸エチルを得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.25(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.68-1.92(4H, m), 2.35(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.06(2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.13(3H, q,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.19-7.20(1H, app-d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.67-7.68(1H, app-d,  $J=3.3\text{Hz}$ ).

#### 実施例 1 1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

合成例4で製造した3-(ピリジン-2-イル)プロピオン酸エチル(0.717g、2.0当量)を乾燥THFに溶解し、メタノールドライアイス浴中、 $-78^\circ\text{C}$ 以下で窒素雰囲気下攪拌しながら、LDA(2M溶液)(2ml、2.0当量)を加え、1時間攪拌した。次いで、反応液に、特開昭62-228076号実施例3の記載の方法に準じて製造した2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(486mg、1.0当量)のTHF溶液を滴下し、 $-78^\circ\text{C}$ で2時間攪拌後、24時間室温になるまで攪拌を続け、反応混合物に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒留去し、残留物に酢酸エチルを加え結晶化し、得られた粗結晶をDMFから再結晶して1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。収率67%; mp  $229-231^\circ\text{C}/\text{DMF}$

°

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.17(2H, s), 7.15-7.21(2H, m), 7.41-7.45(1H, app-d,  $J=7.92\text{Hz}$ ), 7.61-7.77(4H, m), 7.89-7.93(1H, app-dd,  $J=1.98\text{Hz}$ ,  $7.59\text{Hz}$ ), 8.17-8.19(1H, app-t,  $J=1.98\text{Hz}$ ), 8.32-8.37(2H, m), 8.55-8.58(1H, m).

実施例 2 1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 5 で得られた 3-(ピリジン-3-イル)プロピオン酸エチル(1.2 当量)および LDA (1.5 当量)を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。mp  $226-227^\circ\text{C}/\text{DMF}$ 。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.10(2H, s), 7.18-7.22(1H, app-dd,  $J=4.62\text{Hz}$ ,  $7.59\text{Hz}$ ), 7.27-7.31(1H, m), 7.50(1H, s), 7.62-7.78(3H, m), 7.86-7.89(1H, app-dd,  $J=1.65$ ,  $7.59\text{Hz}$ ), 8.19-8.20(1H, app-t,  $J=1.98\text{Hz}$ ), 8.35-8.39(2H, m), 8.53-8.55(1H, app-dd,  $J=1.65\text{Hz}$ ,  $4.62\text{Hz}$ ), 8.61-8.62(1H, app-d,  $J=1.98\text{Hz}$ ).

実施例 3 1-(3-シアノフェニル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

特開昭62-228076 号実施例 3 に記載の方法に準じて製造した 2-(3-シアノフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 6 で得られた 3-(ピリジン-4-イル)プロピオン酸エチル(1.1 当量)および LDA (1.5 当量)を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-シアノフェニル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。mp  $229-230^\circ\text{C}/\text{DMF}$ 。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.99(2H, s), 7.18-7.29(2H, m), 7.50(1H, s), 7.51-7.90(5H, m), 8.38-8.41(1H, m), 8.56-8.59(2H, m).

実施例 4 1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-4-イルメチル

) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

2 - (3-ニトロフェニルアミノ) ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、3 - (ピリジン-4-イル) プロピオン酸エチル (1.1 当量) およびLDA (1.5 当量) を用い、実施例1と同様に操作し、酢酸エチル-メタノールから再結晶して1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - (ピリジン-4-イルメチル) - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オンを淡褐色粉末として得た。mp 230°C/E+OAc-MeOH (分解)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.00 (2H, s), 7.19-7.29 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.63-7.91 (4H, m), 8.19-8.59 (4H, m).

実施例5 1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [2 - (ピリジン-3-イル) エチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

2 - (3-ニトロフェニルアミノ) ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、合成例7で得られた4 - (ピリジン-3-イル) ブタン酸メチル (1.3 当量) およびLDA (1.3 当量) を用い、実施例1と同様に操作し、1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [2 - (ピリジン-3-イル) エチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オンを得た。なお、目的物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 221-223°C/DMF。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.96-3.08 (4H, m), 7.18-7.22 (1H, app-dd, J=4.9Hz, 5.6Hz), 7.22-7.27 (1H, app-dd, J=4.6Hz, 7.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.56-7.61 (1H, app-dt, J=2.3Hz, 7.6Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 7.74-7.80 (1H, app-t, J=7.9Hz), 7.86-7.89 (1H, app-dd, J=1.6Hz, 7.6Hz), 8.20-8.21 (1H, app-t, J=2.3Hz), 8.36-8.40 (2H, m), 8.46-8.50 (2H, m).

実施例6 1 - (3-ニトロフェニル) - 3 - [2 - (ピリジン-4-イル) エチル] - 1, 8-ナフチリジン-2 (1H) - オン

2 - (3-ニトロフェニルアミノ) ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、合成例8で得られた4 - (ピリジン-4-イル) ブタン酸メチル (1.1 当量) およびLDA (1.5 当量) を用い、実施例1と同様に操作し、1 - (3-ニトロフェニル)



－3－[2－(ピリジン－4－イル)エチル]－1，8－ナフチリジン－2（1H）－オンを得た。mp 213-214°C/DMF-EtOH。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 3.01(4H, s), 7.17-7.23 (3H, m), 7.55(1H, s), 7.65-7.89(3H, m), 8.21-8.22 (1H, m), 8.36-8.39(2H, m), 8.51(2H, d,  $J=5.3\text{Hz}$ ).

実施例7 1－(3－ニトロフェニル)－3－[3－(ピリジン－3－イル)プロピル]－1，8－ナフチリジン－2（1H）－オン

2－(3－ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例9で得られた5－(ピリジン－3－イル)ペンタン酸エチル(1.1 当量)およびLDA(1.5 当量)を用い、実施例1と同様に操作し、1－(3－ニトロフェニル)－3－[3－(ピリジン－3－イル)プロピル]－1，8－ナフチリジン－2（1H）－オンを得た。mp 172-173°C/DMF-EtOH。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.02-2.11(2H, m), 2.71-2.79 (4H, m), 7.18-7.24(2H, m), 7.54-7.92(5H, m), 8.19-8.20 (1H, m), 8.34-8.49(4H, m).

実施例8 1－(3－ニトロフェニル)－3－[3－(ピリジン－4－イル)プロピル]－1，8－ナフチリジン－2（1H）－オン

2－(3－ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例10で得た5－(ピリジン－4－イル)ペンタン酸エチル(1.5 当量)およびLDA(1.5 当量)を用い、実施例1と同様に操作し、1－(3－ニトロフェニル)－3－[3－(ピリジン－4－イル)プロピル]－1，8－ナフチリジン－2（1H）－オンを得た。mp 209-210°C/DMF-EtOH。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.00-2.12(2H, m), 2.70-2.79(4H, m), 7.15-7.23(3H, m), 7.61-7.67(2H, m), 7.75(1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.89-7.93(1H, m), 8.19-8.20(2H, m), 8.34-8.38(2H, m), 8.50(2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

実施例9 1－(3－クロロフェニル)－3－[3－(ピリジン－4－イル)プロピル]－1，8－ナフチリジン－2（1H）－オン

特開昭62-228076号実施例3に記載方法に準じて製造した2－(3－クロロフ

フェニルアミノ)ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、5-(ピリジン-4-イル)ペンタン酸エチル (1.5 当量) および LDA (1.5 当量) を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-クロロフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。mp 148-149°C/AcOEt。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.05(2H, quart,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.73(4H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.14-7.20(4H, m), 7.28-7.30(1H, m), 7.44-7.51(2H, m), 7.60(1H, s), 7.86(1H, app-dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ ), 8.41(1H, q,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.49(2H, app-dd,  $J=1.6, 4.3\text{Hz}$ ).

**実施例 10** 1-(3-メチルチオフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

特開昭62-228076 号実施例 3 に記載の方法に準じて製造した 2-(3-メチルチオフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、5-(ピリジン-4-イル)ペンタン酸エチル (2.0 当量) および LDA (2.0 当量) を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-メチルチオフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 137-138°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.00-2.11(2H, m), 2.49(3H, s), 2.70-2.77(4H, m), 7.02-7.06(1H, m), 7.11-7.17(4H, m), 7.34-7.38(1H, app-dt,  $J=1.3\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$ ), 7.45-7.51(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.56(1H, s), 7.84-7.87(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}, 7.9\text{Hz}$ ), 8.41-8.43(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}, 4.6\text{Hz}$ ), 8.48-8.50(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ).

**実施例 11** 7-メチル-1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

合成例 1 で得た 6-メチル-2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、5-(ピリジン-4-イル)ペンタン酸エチル (1.5 当量)

）およびLDA（1.5 当量）を用い、実施例1と同様に操作し、7-メチル-1-（3-ニトロフェニル）-3-[3-（ピリジン-4-イル）プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2（1H）-オンを得た。なお、目的物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 165-166°C/AcOEt。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.99-2.10(2H, m), 2.39(3H, s), 2.68-2.77(4H, m), 7.03-7.06(1H, app-d, J=7.9Hz), 7.17-7.16(2H, app-d, J=5.9Hz), 7.56(1H, s), 7.61-7.77(3H, m), 8.17-8.19(1H, app-t, J=1.7Hz), 8.32-8.36(1H, m), 8.48-8.50(2H, app-d, J=5.9Hz).

実施例12 7-メチル-1-（3-メチルチオフェニル）-3-[3-（ピリジン-4-イル）プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2（1H）-オン

合成例2で得た6-メチル-2-（3-メチルチオフェニルアミノ）ニコチンアルデヒド（1.0 当量）、5-（ピリジン-4-イル）ペンタン酸エチル（1.5 当量）およびLDA（1.5 当量）を用い、実施例1と同様に操作し、7-メチル-1-（3-メチルチオフェニル）-3-[3-（ピリジン-4-イル）プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2（1H）-オンを得た。なお、目的物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 158-159°C/AcOEt。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.98-2.10(2H, m), 2.41(3H, s), 2.49(3H, s), 2.67-2.76(4H, m), 6.99-7.04(2H, m), 7.11-7.16(3H, m), 7.32-7.36(1H, m), 7.42-7.48(1H, m), 7.52(1H, s), 7.70-7.73(1H, app-d, J=7.9Hz), 8.48-8.50(2H, app-d, J=6.0Hz).

実施例13 1-（3-ニトロフェニル）-3-[4-（ピリジン-2-イル）ブチル]-1, 8-ナフチリジン-2（1H）-オン

2-（3-ニトロフェニルアミノ）ニコチンアルデヒド（1.0 当量）、合成例11で得た 6-（ピリジン-2-イル）ヘキサン酸メチル（2.0 当量）およびLDA（2.0 当量）を用い、実施例1と同様に操作し、1-（3-ニトロフェニル）-3-[4-（ピリジン-2-イル）ブチル]-1, 8-ナフチリジン-2（

1 H) -オンを得た。なお、目的物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 163-165°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.72-1.94(4H, m), 2.73(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.86(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.08-7.21(3H, m), 7.60(1H, s), 7.56-7.67(2H, m), 7.71-7.77(1H, app-t,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 7.87-7.91(1H, app-dd,  $J=1.3\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 8.18-8.20(1H, m), 8.33-8.37(2H, m), 8.51-8.53(1H, app-d,  $J=4.6\text{Hz}$ ).

**実施例 1 4**     1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イル) ブチル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

2 - (3 - ニトロフェニルアミノ) ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、合成例 1 2 で得た 6 - (ピリジン - 3 - イル) ヘキサン酸メチル (2.0 当量) および LDA (2.0 当量) を用い、実施例 1 と同様に操作し、1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イル) ブチル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンを得た。なお、目的化合物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 184.4-185.2°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.67-1.83(4H, m), 2.67-2.74(4H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.49-7.53(1H, app-dt,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $7.9\text{Hz}$ ), 7.58(1H, s), 7.63-7.67(1H, app-dt,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $7.9\text{Hz}$ ), 7.72-7.78(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.88-7.91(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 8.19-8.21(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.34-8.38(2H, m), 8.43-8.47(2H, m).

**実施例 1 5**     1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) ブチル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン

2 - (3 - ニトロフェニルアミノ) ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、合成例 1 3 で得た 6 - (ピリジン - 4 - イル) ヘキサン酸メチル (2.0 当量) および LDA (2.0 当量) を用い、実施例 1 と同様に操作し、1 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) ブチル] - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オンを得た。なお、目的化合物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 168.8-169.6°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.74-1.77(4H, m), 2.66-2.74(4H, m), 7.11-7.13(2H, app-d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.17-7.22(1H, app-dd,  $J=5.0\text{Hz}$ ,  $7.9\text{Hz}$ ), 7.57(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.72-7.78(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.88-7.91(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 8.19-8.20(1H, app-t,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.34-8.38(2H, m), 8.48-8.50(2H, m).

**実施例 16** 1-(3-ニトロフェニル)-3-[5-(ピリジン-3-イル)ペンチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 14で得た7-(ピリジン-3-イル)ヘプタン酸メチル(2.0 当量)およびLD A(2.0 当量)を用い、実施例1と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[5-(3-ピリジル)ペンチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的化合物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶で行った。mp  $155^\circ\text{C}/\text{DMF}$ 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.41-1.53(2H, m), 1.65-1.79(4H, m), 2.61-2.70(4H, m), 7.17-7.22(2H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.47-7.51(1H, app-dt,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.59(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.71-7.77(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.89-7.92(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 8.19-8.20(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.34-8.45(4H, m).

**実施例 17** 1-(3-ニトロフェニル)-3-[5-(ピリジン-4-イル)ペンチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 15で得た7-(ピリジン-4-イル)ヘプタン酸メチル(2.0 当量)およびLD A(2.0 当量)を用い、実施例1と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[5-(ピリジン-4-イル)ペンチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的化合物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp  $188.8-189.6^\circ\text{C}/\text{DMF}$ 。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.44-1.52(2H, m), 1.60-1.75(4H, m), 2.60-2.70(4H, m),

7.10-7.12(2H, app-d, J=5.9Hz), 7.18-7.22(1H, app-dd, J=4.6Hz, 7.6Hz), 7.58(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.72-7.78(1H, app-t, J=8.3Hz), 7.88-7.92(1H, app-dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 8.19-8.20(1H, app-t, J=2.3Hz), 8.34-8.38(2H, m), 8.47-8.49(2H, app-d, J=5.6Hz).

実施例 18 1-(3-ニトロフェニル)-3-[7-(ピリジン-4-イル)ヘプチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 16 で得た 9-(ピリジン-4-イル)ノナン酸メチル(1.5 当量)および LDA (1.5 当量)を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[7-(ピリジン-4-イル)ヘプチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 189-192°C/DMF。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33-1.73(10H, m), 2.57-2.69(4H, m), 7.09-7.11(2H, app-d, J=5.9Hz), 7.17-7.22(1H, app-dd, J=4.9Hz, 7.6Hz), 7.59(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.71-7.77(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.89-7.92(1H, app-dd, J=1.6Hz, 7.6Hz), 8.19-8.21(1H, app-t, J=2.0Hz), 8.34-8.38(2H, m), 8.46-8.48(2H, app-dd, J=1.3Hz, 4.3Hz).

実施例 19 1-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(2-チエニル)エチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 17 で得た 4-(2-チエニル)ブタン酸エチル(1.5 当量)および LDA (1.5 当量)を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(2-チエニル)エチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的化合物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 175-176°C/DMF。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.05(2H, t, J=7.6Hz), 3.26(2H, t, J=7.6Hz), 6.82-6.84(1H, m), 6.90-6.93(1H, app-dd, J=3.3Hz, 4.9Hz), 7.12-7.14(1H, app-dd, J=1

.3Hz, 5.3Hz), 7.17-7.21(1H, app-dd, J=4.9Hz, 7.6Hz), 7.56(1H, s), 7.64-7.68(1H, m), 7.73-7.79(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.85-7.89(1H, app-dd, J=1.7Hz, 7.6Hz), 8.20-8.22(1H, app-t, J=1.7Hz), 8.35-8.39(2H, m).

実施例 20 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(2-フリル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 18 で得た 5-(2-フリル)ペンタン酸エチル(1.5 当量)および LDA (1.5 当量)を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(2-フリル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 166-167°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.01-2.12(2H, m), 2.71-2.79(4H, m), 6.04-6.06(1H, app-dd, J=0.7Hz, 3.3Hz), 6.28-6.29(1H, app-dd, J=1.7Hz, 3.3Hz), 7.17-7.22(1H, app-dd, J=4.6Hz, 7.6Hz), 7.30-7.31(1H, app-dd, J=0.7Hz, 1.7Hz), 7.62(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.72-7.78(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.89-7.92(1H, app-dd, J=1.6Hz, 7.6Hz), 8.19-8.21(1H, app-t, J=2.0Hz), 8.34-8.38(2H, m).

実施例 21 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(3-フリル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 19 で得た 5-(3-フリル)ペンタン酸エチル(1.5 当量)および LDA (1.5 当量)を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(3-フリル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的化合物の精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 185-186°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.91-2.03(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.6Hz), 2.73(2H, t, J=7.6Hz), 6.31-6.32(1H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.25-7.27(1H, m), 7.35-7.36(1H, app-t, J=1.7Hz), 7.61(1H, s), 7.63-7.68(1H, m), 7.12-7.78(1H, app-t,

J=7.9Hz), 7.89-7.92(1H, app-dd, J=2.0Hz, 7.9Hz), 8.19-8.21(1H, m), 8.34-8.38(2H, m).

**実施例 2 2** 1-(3-ニトロフェニル)-3-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ブチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、特開平8-208631号実施例13に記載の方法に準じて製造した6-(ベンゾチアゾール-2-イル)ヘキサン酸エチル(1.5 当量)およびLDA(1.5 当量)を用い、実施例1と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)ブチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的化合物の精製は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 167.5-169.5°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.80-1.91(2H, m), 1.98-2.09(2H, m), 2.76(2H, J=7.9Hz), 3.20(2H, J=7.6Hz), 7.16-7.21(1H, app-dd, J=4.6 Hz, 7.6Hz), 7.32-7.39(1H, m), 7.43-7.49(1H, m), 7.61(1H, s), 7.62-7.66(1H, m), 7.70-7.71(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.83-7.90(2H, m), 7.95-7.99(1H, m), 8.19-8.21(1H, app-t, J=2.0 Hz), 8.34-8.38(2H, m).

**実施例 2 3** 1-(ピリジン-3-イル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

合成例3で得た2-(ピリジン-3-イルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例10で得た5-(ピリジン-4-イル)ペンタン酸エチル(1.5 当量)およびLDA(1.5 当量)を用い、実施例1と同様に操作し、1-(ピリジン-3-イル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。mp 178-180°C/DMF-EtOH。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.00-2.11(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 7.15-7.21(3H, m), 7.49-7.54(1H, m), 7.59(1H, s), 7.65-7.69(1H, m), 7.86-7.90(1H, app-dd, J=1.7Hz, 7.7Hz), 8.36-8.39(1H, app-dd, J=1.7Hz, 4.7Hz), 8.49-8.51(2H, app-d, J=5.8Hz), 8.54-8.55(1H, m), 8.70-8.72(1H, app-dd, J=1.7Hz, 4.9Hz).



**実施例 2 4** 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(1-オキシピリジン-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

氷冷下、実施例 8 で得られた 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (200mg、0.52mmol) の  $\text{CHCl}_3$  (20ml) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (純度 70%、127.5mg、1.0 当量) の  $\text{CHCl}_3$  (4ml) 溶液を滴下した。TLC で反応を確認しながら、さらに m-クロロ過安息香酸 (純度 70%、25.5mg、0.2 当量) の  $\text{CHCl}_3$  (1ml) 溶液を 3 回滴下した。有機層を常法処理し、溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、さらに、DMF から再結晶して 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(1-オキシピリジン-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン (134.1mg) を得た。収率 64% ; mp 247-249°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.98-2.09(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 7.14-7.16(2H, app-d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.19-7.24(1H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, s), 7.63-7.67(1H, m), 7.73-7.79(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.90-7.93(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 8.12-8.15(2H, app-d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 8.19-8.20(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.35-8.39(2H, m).

**実施例 2 5** 1-(3-シアノフェニル)-3-[3-(ピリジル-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-シアノフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド (1.0 当量)、合成例 10 で得られた 5-(4-ピリジル)ペンタン酸エチル (1.2 当量) および LDA (1.2 当量) を用い、実施例 1 と同様に操作し、1-(3-シアノフェニル)-3-[3-(ピリジル-4-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。mp 202-203.5°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.02-2.13(2H, m), 2.70-2.76(2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 2.78-2.86(2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.18-7.23(1H, app-dd,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $4.9\text{Hz}$ ), 7.31-7.32(2H, app-d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.52-7.71(6H, m), 8.37-8.40(1H, app-dd,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $4.9\text{Hz}$ ),

8.52-8.55(2H, app-d, J=5.9Hz).

実施例 26 1-(3-メチルスルホニルフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

合成例20で得られた2-(3-メチルスルホニルフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0当量)、合成例10で得られた5-(4-ピリジル)ペンタン酸エチル(1.5当量)およびLDA(1.5当量)を用い実施例1と同様に操作し、1-(3-メチルスルホニルフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的物の精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 127-131°C/AcOEt。

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.00-2.11(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 3.12(3H, s), 7.15-7.17(2H, app-d, J=5.6Hz), 7.17-7.21(1H, app-dd, J=4.6Hz, 7.6Hz), 7.60(1H, s), 7.59-7.63(1H, m), 7.75-7.81(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.87-7.91(2H, m), 8.63-8.67(1H, m), 8.35-8.37(1H, app-dd, J=1.7Hz, 4.6Hz), 8.49-8.51(2H, app-dd, J=1.7Hz, 4.3Hz).

実施例 27 1-(3-メチルスルホニルフェニル)-3-[3-(1-オキシピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン

実施例26で得られた1-(3-メチルスルホニルフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.0当量)を、m-クロロ過安息香酸(3.4当量)を用いて実施例24と同様に操作して酸化し、1-(3-メチルスルホニルフェニル)-3-[3-(1-オキシピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的物の精製はフラッシュカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 184-187°C/DMF-AcOEt。

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.98-2.09(2H, m), 2.70-2.78(4H, m), 3.13(3H, s), 7.14-7.17(2H, app-d, J=6.6Hz), 7.18-7.23(1H, app-dd, J=4.9Hz, 7.6Hz), 7.60-

7.64(1H, m), 7.62(1H, s), 7.76-7.82(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.89-7.92(1H, app-dd, J=1.7Hz, 7.9Hz), 8.04-8.07(1H, m), 8.13-8.15(2H, app-d, J=6.9Hz), 8.36-8.38(1H, app-dd, J=1.6Hz, 4.6Hz).

**実施例 28** 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-2-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 21 で得られた 5-(2-ピリジル)ペンタン酸エチル(1.5 当量)および LDA (1.5 当量)を用い実施例 1 と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-2-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的物の精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 201-202°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.11-2.23(2H, m), 2.76(2H, t, J=7.9Hz), 2.94(2H, t, J=7.9Hz), 7.09-7.13(1H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.57-7.67(2H, m), 7.66(1H, s), 7.71-7.77(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.88-7.92(1H, app-dd, J=2.0Hz, 7.6Hz), 8.19-8.20(1H, app-t, J=2.0Hz), 8.34-8.38(2H, m), 8.52-8.54(1H, m).

**実施例 29** 1-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 22 で得られた 4-(2-ベンゾチアゾリル)ブタン酸メチル(1.5 当量)および LDA (1.5 当量)を用い実施例 1 と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[2-(ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的物の精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーと再結晶により行った。mp 178-179°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.29(2H, t, J=7.3Hz), 3.57(2H, t, J=7.3Hz), 7.16-7.21(1H, app-dd, 4.6Hz, 7.6Hz), 7.33-7.39(1H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.65-7.69(1H, m), 7.71(1H, s), 7.73-7.79(1H, app-t, J=7.9Hz), 7.83-7.86(1H, m), 7.86-7.90(1H, app-dd, J=1.7Hz, 7.6Hz), 7.97-8.01(1H, m), 8.21-8.22(1H,

app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.36-8.40(2H, m).

実施例 3 0 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ベンゾチアゾール-2-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 23で得られた5-(2-ベンゾチアゾリル)ペンタン酸メチル(1.5 当量)およびLDA(1.5 当量)を用い実施例1と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ベンゾチアゾール-2-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的物の精製は、フラッシュカラムクロマトグラフィーと再結晶で行った。mp 185-186°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.32(2H, tt, 7.6Hz, 7.6Hz), 2.85(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.26(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.17-7.21(1H, app-dd, 4.6Hz, 7.6Hz), 7.32-7.38(1H, m), 7.42-7.48(1H, m), 7.62-7.66(1H, m), 7.67(1H, s), 7.72-7.78(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.82-7.86(1H, m), 7.87-7.91(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.9Hz), 7.94-7.97(1H, m), 8.18-8.20(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.34-8.38(2H, m).

実施例 3 1 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(チアゾール-2-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オン

2-(3-ニトロフェニルアミノ)ニコチンアルデヒド(1.0 当量)、合成例 24で得られた5-(2-チアゾリル)ペンタン酸エチル(1.5 当量)およびLDA(1.5 当量)を用い、実施例1と同様に操作し、1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(チアゾール-2-イル)プロピル]-1, 8-ナフチリジン-2(1H)-オンを得た。なお、目的物の精製はフラッシュカラムクロマトグラフィーと再結晶で行った。mp 198-199°C/DMF。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.45(2H, tt,  $J=7.6\text{Hz}$ , 7.6Hz), 2.81(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.18(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.23(1H, app-dd,  $J=4.6\text{Hz}$ , 7.6Hz), 7.22-7.23(1H, app-d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.63-7.68(1H, m), 7.68(1H, s), 7.69-7.70(1H, app-d,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 7.72-7.78(1H, app-t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.90-7.94(1H, app-dd,  $J=2.0\text{Hz}$ , 7.9Hz), 8.19-8.21(1H, app-t,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.34-8.38(2H, m).

上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者にとって公知であるそれらの変法を用いて、特許請求の範囲の項で定義された一般式(1)で包含される各種の化合物を合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

### 製剤例

#### 製剤例 1

錠剤 1 錠中の処方例（全量150mg）：本発明化合物20mg、結晶セルロース100mg、トウモロコシデンプン28mg、ステアリン酸マグネシウム2mg

上記処方について日局XIIIの製剤総則記載の公知方法に従って錠剤を得た。

#### 製剤例 2

カプセル剤 1 カプセル中の処方例（全量180mg）：本発明化合物50mg、乳糖100mg、トウモロコシデンプン28mg、ステアリン酸マグネシウム2mg

上記処方について日局XIIIの製剤総則記載の公知方法に従ってカプセル剤を得た。

#### 製剤例 3

本発明化合物10mgを生理食塩水3ml に溶解し、0.1Nの水酸化ナトリウム水溶液でpH7 に調整した後、更に生理食塩水を加えて5ml とした。アンプルに分注した後加熱滅菌を行い注射剤を得た。

#### 製剤例 4

本発明化合物1g、卵黄レシチン1.2g、 $\alpha$ -トコフェロール20mgおよびアスコルビン酸33mgに精製水を加えて全量100ml とし、エアゾール用製剤を製した。

#### 製剤例 5

本発明化合物10mgをポリエチレングリコール300 (5.0g)、N-メチル-2-ピ

ロリドン (1.0g) およびポリソルベート80 (1.0g) に溶解し、0.2  $\mu\text{m}$  のフィルタで濾過した後、アンプルに分注し注射剤を得た。

#### 製剤例 6

軟膏剤の処方例：本発明化合物1.0g、サラシミツロウ50g、セスキオレイン酸ソルビタン20g、ワセリン30g

上記処方について、日局XIIIの製剤総則記載の公知方法に従って軟膏剤を得た。

#### 製剤例 7

貼付剤の処方例：本発明化合物1.0g、ホウ酸10g、濃グリセリン80g

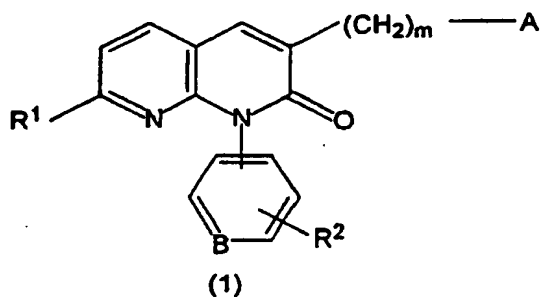
上記処方成分を均等に混和し、布上に展延成形して貼付剤を得た。

#### 産業上の利用可能性

本発明は、新規な 1,8-ナフチリジン-2 (1H)-オン誘導体に関する。本発明化合物は、PDE IVに対して選択的な阻害作用を示し、例えば気管支平滑筋細胞および炎症性細胞に多く存在するPDE IVを選択的に阻害することにより、当該細胞におけるcAMPを上昇させて、気管支平滑筋の弛緩と同時に炎症細胞活性化の抑制を達成することが可能であり、また、従来のPDE IV阻害剤と比較して毒性が低いものである。本発明で、該1,8-ナフチリジン-2 (1H)-オン誘導体を含有する医薬組成物が提供され、PDE IV活性が関与する疾患の予防又は治療剤も提供できる。例えば本発明は、薬理効果に優れ、安全性の高い抗喘息剤を提供し得るものである。本発明は、前述の説明及び実施例に特に記載した以外も、実行できることは明らかである。上述の教示に鑑みて、本発明の多くの改変及び変形が可能であり、従ってそれらも本件添付の請求の範囲の範囲内のものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)



(式中、A は未置換又は置換されていてもよい5～6員のヘテロアリール基もしくはそのベンゼン環との縮合環であり、B は炭素原子または窒素原子であり、R<sup>1</sup> は水素、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボン酸又はその誘導体の残基、アミノ基またはアミノ窒素含有基であり、R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボン酸又はその誘導体の残基、アミノ基またはアミノ窒素含有基であり、m は1～8の整数である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

2. A が5～6員のヘテロアリール基で、B が炭素原子である請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

3. A がピリジル基、1-オキシピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

4. A がピリジル基または1-オキシピリジル基で、m が1～5である請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

5. A が5～6員のヘテロアリール基で、B が窒素原子である請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
6. A がピリジル基、1-オキシピリジル基、チエニル基、フリル基またはチアゾリル基である請求項5に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
7. A が5～6員のヘテロアリール基とベンゼン環との縮合環で、B が炭素原子である請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
8. A がベンゾチアゾリル基である請求項7に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
9. A が5～6員のヘテロアリール基とベンゼン環との縮合環で、B が窒素原子である請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
10. A がベンゾチアゾリル基である請求項9に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
11. R<sup>1</sup>が水素または低級アルキル基である請求項1～10のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
12. R<sup>2</sup>が水素、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基または低級アルキルスルホニル基である請求項1～11のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
13. 1-(3-ニトロフェニル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン
14. 1-(3-ニトロフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン
15. 1-(3-メチルチオフェニル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン
16. 1-(ピリジン-3-イル)-3-[3-(ピリジン-4-イル)プロピル]-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン
17. 請求項1～16のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
18. 請求項1～16のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容され



る塩を有効成分として含有するホスホジエステラーゼIV阻害剤。

19. 請求項1～16のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有する抗喘息剤。

20. 請求項1～16のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、ホスホジエステラーゼIV活性が関与する疾患を予防及び／又は治療する薬剤。

21. 請求項1～16のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分として含有し、(1) 気管支喘息（慢性気管支喘息、アトピー性喘息を含む）、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸促迫症候群(ARDS)等の、呼吸器疾患；(2) アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群(AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎（重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎）、肝炎、癥こん組織形成、腎炎（増殖性腎炎を含む）、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷等の、炎症性疾患；(3) 変形性膝関節症、通風性関節炎、慢性関節リウマチ、悪性リウマチ、乾癬性関節炎等の、全身あるいは局所の関節疾患；(4) 再還流障害、対宿主性移植片反応等の、臓器移植等に伴う炎症；(5) 尿崩症、尿道炎、尿失禁、膀胱炎、過敏性膀胱、神経因性膀胱、尿毒症、尿細管障害、頻尿、尿閉等の、排尿に関与する疾患；(6) 腫瘍壊死因子(TNF)（TNF- $\alpha$ など）及び他のサイトカイン(IL-1, IL-4, IL-6 等) の関与する疾患（乾癬、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、グラム陰性菌性敗血症、トキシックショック症候群、腎炎、肝炎、感染（細菌及びウイルス）、循環不全（心不全、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中）等）；(7) 悪性腫瘍、白血病、増殖性皮膚疾患（角化症及び種々の型の皮膚炎）、結合組織疾患等の、増殖性疾患；(8) アルツハイマー型病及びパーキンソン氏病等の神経変性疾患に関連する学習・記憶及び認識障害、多発性側索硬化症、老年性痴呆症、筋萎縮性側索硬化症、急性脱髄性神経炎、筋ジストロフィー等の、神経機能異常に関連する疾患；(9) 躁鬱病、分裂症、不安症、パニック等の、精神機能異常に伴う疾患；(10) 心拍動停止、脊髄損傷、間欠性跛行、虚血性疾患（狭心

症、心筋梗塞、脳卒中、頭部外傷等)等の、神経若しくは細胞の保護を必要とする疾患;(11)糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経症、アミロイドーシス、膵炎、甲状腺炎、肥満、前立腺肥大等の、糖尿病をはじめとする内分泌疾患;(12)全身性エリテマトーデス、萎縮性胃炎、甲状腺疾患、糸球体腎炎、精巣炎、副腎疾患、溶血性貧血、卵巣炎等の、自己免疫疾患;(13)高血圧、狭心症、心不全、心筋炎、心外膜炎、心内膜炎、心弁膜炎等の、循環器疾患;(14)血管炎、動脈瘤、血管内膜症、血栓炎、肉芽腫症、脳血管炎、動脈硬化、血管周囲炎、白血球減少症、血小板減少症、サルコイドーシス等の、血管・血液系の疾患;(15)接触性皮膚炎、血清症、薬剤アレルギー、Goodpasture 症候群、リンパ腫、リウマチ熱、AIDS、アナフィラキシーショック等の免疫アレルギー反応が関与する疾患;及び(16)その他疾患(緑内障、痙性麻痺、インポテンス、疼痛を伴う疾患(打撲、頭痛等)、頸肩腕症候群、腎症、腎不全、肝不全、肥満等)から成る群から選ばれた疾患を予防及び/又は治療する薬剤。

22. (1) 慢性気管支喘息やアトピー性喘息を含む気管支喘息、急性気管支炎、慢性気管支炎、喘息性気管支炎、肺炎性疾患、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患及び急性呼吸促迫症候群(ARDS)から成る群から選ばれた呼吸器疾患又は(2) アトピー性皮膚炎、結膜炎、じんま疹、後天性免疫不全症候群(AIDS)、ケロイド形成、鼻炎、紅彩毛様体炎、歯肉炎、歯周炎、歯槽膿漏、胃炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、消化管潰瘍、食道炎、筋炎、脳炎(重症筋無力症、多発性硬化症、神経炎)、肝炎、瘢痕組織形成、増殖性腎炎を含む腎炎、腹膜炎、胸膜炎、強膜炎、強皮症、熱傷から成る群から選ばれた炎症性疾患の予防又は治療剤である請求項20又は21記載の薬剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08671

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4375, 444, A61P11/06, 43/00, 11/00, 1/02, 04, 16, 3/04, 9/02, 04, 10, 13/02, 10, 12, 15/10, 17/00, 02, 04, 19/02, 21/00, 04, 25/04, 16, 18, 22, 24, 28, 27/02, 14, 16, 29/00, 31/04, 12, 18, 35/00, 02, 37/06, 08,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/435-444, A61P1/00-43/00,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN),  
NAPHTHYLIDIN, PHOSPHODIESTERASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 99/7704, A1 (SUNTORY LIMITED), 18 February, 1999 (18.02.99), especially, description, pages 101-107, Claims; page 54, Example 62 :1-(4-fluorophenyl)-N-(3-pyridyl) methyl-1,4-dihydro[1,8]naphthylidin-4-one-3- carboxamide; Examples 101-150 etc. & EP, 958297, A & JP, 11-106385, A & AU, 8560798, A	1-22
Y	JP, 7-10875, A (GREEN CROSS CORP), 13 January, 1995 (13.01.95), especially, description, page 2, Claims 1-4 etc. (Family: none)	1-22
Y	JP, 58-194887, A (SCHERING CORP), 12 November, 1983 (12.11.83), especially, description, pages 1 to 2, Claim 1; page 9, Compound No. 26 etc. & AU, 1392783, A & DK, 181983, A & IL, 68487, A & FI, 833137, A & AT, 24727, E & SG, 76889, A & IE, 55113, B	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 February, 2001 (13.02.01)

Date of mailing of the international search report  
27 February, 2001 (27.02.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/08671

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/4375, 444, A61P11/06, 43/00, 11/00, 1/02, 04, 16, 3/04, 9/02, 04, 10, 13/02, 10, 12, 15/10, 17/00, 02, 04, 19/02, 21/00, 04, 25/04, 16, 18, 22, 24, 28, 27/02, 14, 16, 29/00, 31/04, 12, 18, 35/00, 02, 37/06, 08,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/435-444, A61P1/00-43/00,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN),  
NAPHTHYLIDIN, PHOSPHODIESTERASE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 99/7704, A1, (SUNTORY LIMITED), 18.2月.1999(18.02.99), 特に、明細書第101頁から第107頁クレーム、及び、 第54頁Example 62:1-(4-fluorophenyl)-N-(3-pyridyl)methyl-1,4- dihydro[1,8]naphthylidin-4-one-3-carboxamide の他, Example 101~150などを参照。 &EP, 958297, A &JP, 11-106385, A &AU, 8560798, A	1-22
Y	JP, 7-10875, A, (GREEN CROSS CORP), 13.1月.1995(13.01.95)	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13.02.01

国際調査報告の発送日

27.02.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4P 3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	特に、明細書第2頁請求の範囲1～4などを参照。 (ファミリーなし)  JP, 58-194887, A, (SCHERING CORP), 12.11月.1983(12.11.83) 特に、明細書第1～2頁請求の範囲1、及び、第9頁化合物番号26 などを参照。 &AU, 1392783, A &DK, 181983, A &IL, 68487, A &FI, 833137, A &AT, 24727, E &SG, 76889, A &IE, 55113, B	1-22

**This Page Blank (uspto)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

Page Blank (uspto)